Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN · 29. JANUAR 1960 **102. JAHRGANG · HEFT 5**

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Universitäts-Kinderklinik Leipzig (Direktor: Professor Dr. med. *J. Dieckhoff*)

Zur Pathogenese und Therapie der Hyperbilirubinämie des Neugeborenen

von J. DIECKHOFF und L. THEILE

Zusammenfassung: Der erhöhte Bilirubinspiegel beruht, wie klinisch-experimentelle Untersuchungen gezeigt haben, vornehmlich auf der Unfähigkeit der Leber, indirektes Bilirubin in direktes umzuwandeln, und ist nicht nur die Folge eines vermehrten Blutabbaues. Die Ursache der „Leberinsuffizienz" ist der Mangel an Glukuronyltransferase, der um so größer ist, je unreifer das Neugeborene ist. Das Ferment tritt erst einige Wochen post partum voll in Aktion.

Verschiedene Therapiemöglichkeiten der Hyperbilirubinämie werden diskutiert und in diesem Zusammenhang eigene Untersuchungen mit Kolloiden angeführt. Hierbei ergibt sich, daß bis heute die wirksamste Therapie bei entsprechend erhöhtem indir. Bilirubinspiegel (18—20 mg%) die Austauschtransfusion ist, auf die in keinem Falle verzichtet werden darf.

Schließlich wird die Entstehung der Bilirubinenzephalopathie auf Grund des vorliegenden Schrifttums und an Hand eigener Tierversuche besprochen. Auf Grund dieser ist es angebracht, die Wirkungsweise des Periston N in dieser Hinsicht noch weiter zu untersuchen, da im Tierversuch, im Gegensatz zu unseren klinischen Erfahrungen, ein therapeutischer Effekt anzunehmen ist.

Summary: The increased bilirubin level is caused mainly, as clinical — experimental investigations have shown, by the inability of the liver to change indirect bilirubin into direct bilirubin, and is not just the consequence of increased blood reduction. The cause of "liver insufficiency" is the lack of glycuronyl transferasis which is the greater the more immature the new-born infant is. The ferment does not become fully active until a few weeks post partum.

Various therapy possibilities of hyperbilirubinemia are discussed and the authors' own investigations with colloids are cited in this connection. It becomes apparent that up to date the most effective therapy is, at an appropriately increased indirected bilirubin level (18—20 mg%), the exchange transfusion which should not be dispensed with in any case.

Finally, the origin of bilirubin encephalopathy is discussed on the basis of existing literature and by way of own animal tests. Judging from these, it appears indicated to further investigate the effects of peristone N in this respect since a therapeutic effect can be assumed in the animal test, in contrast to our clinical experiences.

Résumé: La bilirubinémie excessive, ainsi que l'ont démontré des études clinico-expérimentales, est basée avant tout sur l'incapacité du foie de transformer de la bilirubine indirecte en bilirubine directe et n'est pas seulement la conséquence d'une désagrégation accrue du sang. La cause de l'« insuffisance hépatique » est la carence de glucuronyltransferase, d'autant plus grande que la maturité du nouveau-né est faible. Ce n'est que plusieurs semaines post partum que le ferment déploie sa pleine activité.

Différentes possibilités thérapeutiques de l'hyperbilirubinémie font l'objet d'une discussion de la part des auteurs qui, dans cet ordre d'idées, citent à l'appui les recherches effectuées par eux avec des colloïdes. Il en résulte qu'à ce jour la thérapeutique la plus efficace lors d'une bilirubinémie indirecte excessive (18 à 20 mgr./%), est la transfusion d'échange, à laquelle il ne faut en aucun cas renoncer.

Pour finir, les auteurs discutent, sur la base de la bibliographie actuelle et à la lumière de leurs propres expérimentations animales, la naissance de la bilirubinencéphalopathie. Il est indiqué de poursuivre l'étude du mode d'action du Periston N à ce point de vue, étant donné que, dans l'expérimentation animale, contrairement aux enseignements recueillis au cours des expériences cliniques, il y a lieu d'admettre l'existence d'un effet thérapeutique.

Klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, daß die Hyperbilirubinämie des Neugeborenen auch ohne Blutgruppenunverträglichkeit zu einem dringlichen therapeutischen Problem geworden ist.

Schon der Bilirubinspiegel des reifen Neugeborenen schwankt, von wenigen Ausnahmen abgesehen, zwischen 1 und 7 mg% (17). Der Ikterus beginnt meist am 2. oder 3. Lebenstag und dauert 1—4 Tage bis längstens 1—2 Wochen. Je unreifer das Kind ist, d. h., je geringer sein Geburtsgewicht ist, desto höher steigt die Bilirubinkonzentration im Serum an. So erreichen Frühgeborene nicht selten Werte von 20 mg% und mehr, mit einem Gipfelwert um den 5.—6. Lebenstag herum (Six-day-disease). In diese Zeit fallen auch die meisten Sterbefälle bei Frühgeborenen, die schon *Schmöger* (63, 64) mit

3

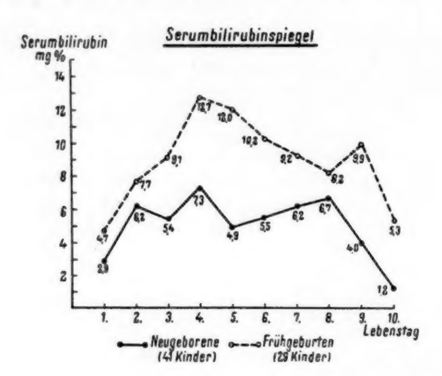


Abb. 1: Durchschnittswerte des Gesamtbilirubins bei 41 Neu- und 29 Frühgeborenen innerhalb der ersten 10 Lebenstage.

der Entstehung des Hirnikterus durch den hohen Serumbilirubinspiegel in Zusammenhang gebracht hat. (Abb. 1) Aus den oben dargestellten Kurven geht eindeutig hervor, daß der Serumbilirubinspiegel bei Frühgeborenen zu jedem Zeitpunkt höher, der Beginn früher und die Dauer meist länger ist als bei reifen Neugeborenen. Die Maximalwerte lagen bei beiden Gruppen um den 4. Lebenstag herum.

Je unreifer die Neugeborenen sind, desto geringer ist auch die Leistungsfähigkeit der Leber. *Schäfer* (58, 59) konnte an Hand von Bilirubinbelastungen eine passagere Ausscheidungsschwäche der Neugeborenenleber für Bilirubin nachweisen. *Andere Autoren* (47, 63, 64, 9) sahen als Zeichen der Unreife die mangelnde Fähigkeit zur Umwandlung des indirekten in das direkte Bilirubin und damit die geringe Ausscheidungsfähigkeit an. An Hand der Untersuchung verschiedener Partialfunktionen der Leber, besonders aber am Ausfall der intravenösen Fruktosebelastung, der Bromsulfalein-Reaktion und der Bestimmung der Bluteiweißkörper konnten *wir* (17) bei reifen Neu- und Frühgeborenen die verminderte Leistungsfähigkeit der Neugeborenenleber nachweisen.

Die Diskussion um die Prophylaxe des Kernikterus als der gefürchtetsten Komplikation der Hyperbilirubinämie und um deren therapeutische Beeinflussung ist in vollem Gange. Damit ist auch die **Ätiologie des physiologischen Neugeborenenikterus** erneut in den Mittelpunkt der Untersuchungen getreten.

Die Meinung, daß z. B. der verstärkte Ikterus der Frühgeborenen nur auf einem vermehrten Blutabbau beruht, ist inzwischen revidiert worden. *Vest* (68) fand keine Beziehung zwischen dem Hämoglobinwert und der Erythrozytenzahl einerseits und der mehr oder minder starken Hyperbilirubinämie andererseits. Er macht für den Rückgang der roten Blutwerte innerhalb der ersten Lebenswochen im Gegensatz zu früheren Anschauungen nicht einen verstärkten Blutabbau, sondern eine verminderte regeneratorische Fähigkeit des Knochenmarkes verantwortlich. Auch er fand bei Überprüfung einzelner Partialfunktionen der Leber diese beim Neugeborenen und im verstärkten Maße beim Frühgeborenen pathologisch. *Künzer* (44) konnte kürzlich zeigen, daß beim Neugeborenen die vermeintlich schon intrauterin bestehende Polyglobulie erst post partum durch die sogenannte plazentare Bluttransfusion entsteht (ca. 50—100 ccm). Der Autor spricht hämolytischen Vorgängen bei der Entstehung des Icterus neonatorum aber nicht jegliche Bedeutung ab, sondern stellt fest, daß die Erythrozyten des Neugeborenen eine um die Hälfte kürzere Lebensdauer als die der Erwachsenen haben, was sich auch in der Anzahl der Retikulozyten ausdrückt. *Künzer* betont, daß allerdings eine voll funktionstüchtige Leber in der Lage sein müßte, den anfallenden Gallenfarbstoff zu eliminieren, und daß somit auch die Leber der reifen Neugeborenen in den ersten Lebenstagen eine vorübergehende Insuffizienz zeigt, die bei Frühgeborenen natürlich in weit stärkerem Maße zu finden sein muß.

Überblickt man das auf diesem Gebiete vorliegende Schrifttum, so stellt man fest, daß sich heute die meisten Autoren darin einig sind, daß der Icterus neonatorum, insbesondere aber die Hyperbilirubinämie der Frühgeborenen, die Folge der funktionellen Unreife der Leber ist, die sich darin ausdrückt, daß das vermehrt anfallende indirekte Bilirubin nicht in ausscheidungsfähiges direktes umgewandelt werden kann. Die mangelnde Konjugationsfähigkeit der Leber ist um so geringer, je unreifer das Neugeborene ist, denn sie wird, wie man heute weiß, erst post partum ausgebildet (3). Bei Tieren konnten *Grodsky, Carbone u. Franska* (26) nachweisen, daß Leberhomogenate von Rattenembryonen noch kein Bilirubinglukuronid synthetisieren können und daß das glukuronidbildende Fermentsystem, die Glukuronyltransferase, erst einige Wochen post partum voll in Aktion tritt. Das für die Umwandlung verantwortliche Ferment, welches die Glukuronsäure von der energiereichen Uridindiphosphat-Glukuronsäure (UDP-Glukuronsäure) auf Bilirubin und andere Glukuronsäurepaarlinge überträgt, soll in den Mikrosomen der Leber lokalisiert sein. Außer in der Leber konnte dieses Ferment auch in den Nieren und im Magendarmkanal nachgewiesen werden (20, 26). *Dutton* (20) klärt die Hyperbilirubinämie bei Neu- und insbesondere bei Frühgeborenen durch Untersuchungen an menschlichen und tierischen Fötalorganen. In den Gewebshomogenaten wurde bei einem Überschuß von UDP-Glukuronsäure die Aktivität der UDP-Transglukuronidase gemessen. Sowohl beim menschlichen wie auch bei Meerschweinchenföten findet sich in der Leber eine verminderte Konzentration des Nukleotides (UDP) als auch des Fermentes. Der Verfasser schließt daraus, daß dieser Zustand für die ersten beiden Drittel der Fötalzeit charakteristisch ist. Die gleichen Verhältnisse finden sich auch im Nierengewebe. Erst 4—6 Tage post partum werden beim Tier Nukleotid-Konzentrationen und Enzymaktivitäten in der Leber gefunden, die denen des reifen Tieres entsprechen. Da beim menschlichen Neugeborenen ähnliche Verhältnisse vorliegen wie beim Meerschweinchen, erklärt sich aus diesen Versuchen die mangelhafte Bilirubinglukuronidsynthese als Ursache der Hyperbilirubinämie.

Vest (69) beobachtete, daß die Fähigkeit der Glukuronidbildung in den ersten 3 Lebensmonaten ständig ansteigt. Die Möglichkeit einer Insuffizienz der exkretorischen Kapazität der Nieren wurde durch die PAH-Clearance ausgeschlossen.

Somit kann die Unfähigkeit der Leber, Glukuronsäure zu paaren, auch als Ursache für die geringe Glukuronidausscheidung bei Neu- und Frühgeborenen im Gegensatz zu älteren Kindern angesehen werden. *Vest* fand gleichzeitig eine Beziehung zwischen Bilirubinspiegel und Glukuronsäureausscheidung und führt deshalb den normalen und pathologischen Ikterus der Neugeburtsperiode ebenfalls auf die mangelhafte Glukuronidbildung zurück.

Es lag nahe, die erhöhte Bilirubinkonzentration im Serum durch Gaben von Glukuronsäure zu senken (14), ehe man von der Existenz des Fermentes Kenntnis hatte. Soweit sich die Literatur übersehen läßt (19, 33, 35, 36), blieben, wie es nach den heutigen Anschauungen zu erwarten ist, die gewünschten Erfolge aus. Die Möglichkeit einer extrahepatischen Glukuronidbildung (20) läßt aber weitere Untersuchungen angezeigt erscheinen.

Die Hyperbilirubinämie der Neu- und insbesondere der Frühgeborenen bedarf unbedingt einer **Behandlung,** will man die Bilirubinenzephalopathie vermeiden. Es lag nahe, sich in diesem Zusammenhang der kolloidalen Plasmasubstitute, insbesondere des Periston N, zu erinnern, bei dem, abgesehen von einem ausgeprägten Wasserbindungsvermögen, eine Affinität zu Farbstoffen bekannt ist (4), um evtl. eine raschere Elimination zu erreichen.

Zunächst wurden Infusionen mit niedermolekularem Kollidon von *Martius* u. *Prediger* (49) sowie *Hempel* u. *Schmidt* (31, 32) als zusätz-

liche Therapie zur Austauschtransfusion empfohlen, die wegen eines Morbus haemolyticus neonatorum vorgenommen wurde. *Kellner* u. *Stoermer* (39) behaupten, daß das Periston N in den meisten Fällen einen Kernikterus verhüte bzw. bereits bestehende zentralnervöse Symptome zu beseitigen in der Lage sei. Andere Berichte lauten aber nicht so günstig; so konnte sich z. B. *Mühlke* (52) nicht von der Wirksamkeit des Peristons überzeugen.

In Kataphoreseversuchen haben *Bennhold* u. *Schubert* (4) mit Periston N und Bilirubin eine anodische Wanderung des Bilirubins in der „langsamen" Peristonfraktion gesehen. Setzte man Serum zu, fand sich eine ganz spezielle Konkurrenz in der Bindung zwischen Albumin und langsamer Peristonphase. Das schneller anodisch wandernde Periston dagegen zeigte keinen wesentlichen Bilirubintransport. *H. Schmidt* (62) führte papierelektrophoretische Untersuchungen mit Periston N durch, die die Hauptmenge des Bilirubins im Bereich der Albumine ergab, und zwar unabhängig von der Höhe der Farbstoff- bzw. Periston-Konzentration. Somit kann angenommen werden, daß der größte Prozentsatz des im Serum befindlichen indirekten Bilirubins bei der Hyperbilirubinämie an die Albumine gekoppelt ist. Das Periston N scheint in dieser Hinsicht keine wesentliche Konkurrenz darzustellen.

Schubert und Mitarb. (65) konnten nachweisen, daß die niedermolekularen Kolloide in 91% über die Nieren ausgeschieden werden. Eine Stunde nach der Infusion wurden bereits 51% im Harn der Versuchspersonen nachweisbar, entsprechend fiel im Serum die Kolloidkonzentration innerhalb der ersten Stunde. Trotzdem fanden *Schubert und andere Autoren* (4, 49, 65) nach Kollidoninfusionen keine erhöhte Bilirubinausscheidung, obwohl *Hempel* u. *Schmidt* (31) eine solche gesehen zu haben glaubten. *Wir* (62) konnten an Hand von Versuchen beweisen, daß nach Peristoninfusionen keine Mehrausscheidung an Bilirubin über die Gallenwege oder Nieren erfolgte, obwohl der Spiegel im Blut temporär absank. *Schmidt* (62) kam auf Grund seiner experimentellen Ergebnisse zu dem Schluß, daß der zeitweise Abfall des Serumbilirubins auf eine kolloidosmotisch bedingte Verdrängung von Albumin und Bilirubin aus der Blutbahn zurückzuführen sei.

Da sich die Meinungen in der Literatur in bezug auf die Behandlung der Hyperbilirubinämie mit Kolloiden widersprechen (15, 16, 27, 34, 70, 71, 72), haben wir in unserer Klinik das **Verhalten der Bluteiweißkörper nach Periston-N-** *(Bayer)* **und Macrodex-** *(Knoll)* **Infusionen** geprüft, um zu sehen, ob eine therapeutische Beeinflussung der Hyperbilirubinämie damit möglich ist. Die Untersuchungen wurden an Frühgeborenen vorgenommen, die wegen eines über 15 mg% erhöhten indirekten Bilirubinspiegels mit Periston N und vergleichsweise dazu mit Macrodex infundiert wurden (18). Die Hyperbilirubinämie war in keinem Falle durch eine Rh- oder AB0-Inkompatibilität bedingt. Wir infundierten 15 ml Flüssigkeit pro kg Körpergewicht i.v. oder s.c. unter Zusatz von 1 ml Hylase (Forschungsinstitut für Impfstoffe Dessau). Von dem Gedanken ausgehend, daß die Albumine im Blut als Träger des indirekten Bilirubins in Frage kommen, wurde das Verhalten der Bluteiweißkörper zunächst nach einmaliger Gabe von Periston N bzw. Macrodex untersucht (Abb. 2).

Wie aus Abb. 2 ersichtlich ist, kommt es nach der Infusion zu einem deutlichen Abfall des Eiweißes im Blut auf Kosten der Albumine, aber nur innerhalb der ersten Stunde, denn danach steigen die Werte bereits wieder an. Die Globuline zeigen im Gegensatz dazu keine Veränderungen in dieser Größenordnung. Gleichzeitig wurden neben den elektrophoretischen Werten (Methode nach *Kingsley, Kibrik* und *Blonstein* [40, 41]) auch das Hämoglobin und die Erythrozytenzahl mitbestimmt. Sie zeigten jedoch nur Schwankungen innerhalb der normalen Fehlerbreite, so daß ein Verdünnungseffekt zu den angegebenen Zeiten wegfallen muß. Dieselben Veränderungen finden sich im Blut nach Periston-N-Infusionen.

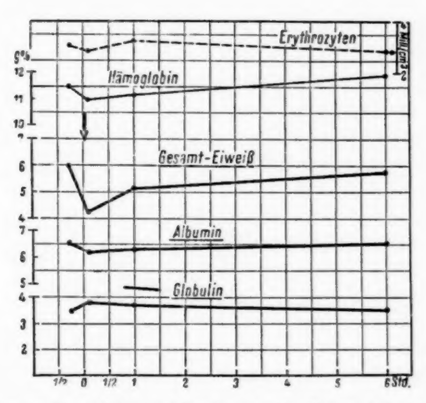


Abb. 3: Eiweißwerte, Hämoglobin und Erythrozyten im Blut nach Periston-N-Infusion. 1. Wert unmittelbar nach Infusionsende. Übrige Entnahmedaten entsprechen Abb. 2.

Wie aus Abb. 3 zu ersehen ist, wurden in einem Falle die Werte für Eiweiß, Hämoglobin und Erythrozyten auch unmittelbar im Anschluß an die Infusion mit Periston N mit noch liegender Kanüle bestimmt. Hier zeigten alle untersuchten Blutbestandteile parallelgehende Veränderungen als Ausdruck des Verdünnungseffektes. Eine Stunde später fanden sich Werte entsprechend der Abb. 2.

Untersucht man das Verhalten des indirekten Bilirubinspiegels nach einmaliger Kolloidinfusion, so zeigt der Farbstoff ebenfalls innerhalb der ersten Stunde nach der Infusion ein Absinken und steigt, genau wie das Eiweiß bzw. Albumin, danach wieder an. Infundiert man im Vergleich dazu physiologische Kochsalzlösung, wird der Bilirubinspiegel nicht beeinflußt (Abb. 4).

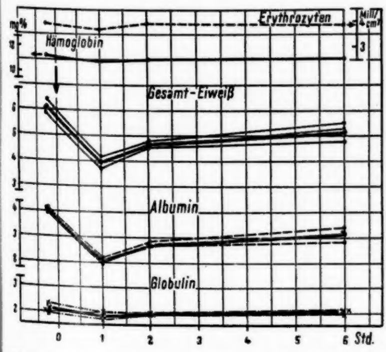
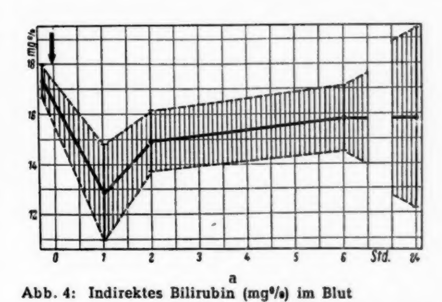
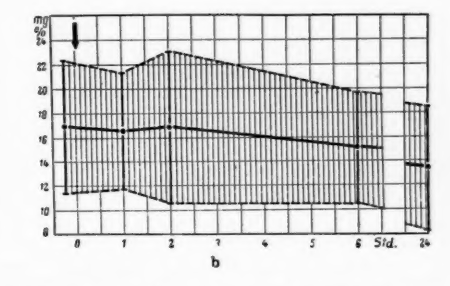


Abb. 2: Eiweißwerte, Hämoglobin und Erythrozyten im Blut nach Macrodexinfusion. Bei ↑ 60 ml i.v. Starke Linie = Mittelwert aus den Einzelkurven. Infusionsdauer 10 Min. 1. Blutentnahme 1 Std. nach Infusionsende. Mittleres KG: 4100 g ± 300.





a b

Abb. 4: Indirektes Bilirubin (mg%) im Blut

a) nach Periston-N-Infusion. Bei ↑ 15 ml/kg + 1 ml Hylase s. c. Mittelwerte aus 7 Versuchen mit Streuung. Mittl. KG: 1710 g ±252;

b) nach physiol. Kochsalzinfusion. Bei ↑ 15 ml/kg + 1 ml Hylase s. c. Mittelwerte aus 8 Versuchen mit Streuung. Mittl. KG: 1820 g ± 392.

In der vorliegenden Literatur findet man sich teilweise völlig widersprechende Bemerkungen dazu, ob es sich bei der nach Kolloidinfusionen nachweisbaren Eiweißverminderung auf Kosten der Albumine um einen reinen Verdünnungseffekt handelt oder nicht (6, 8, 30, 42, 43, 55, 56, 57, 67). An Hand des Macrodex, das in 6%iger Lösung vorlag, konnten wir leicht den reinen Verdünnungseffekt errechnen. Zugrunde gelegt wurde:

1. die Blutmenge des Neugeborenen = 1/10 des Körpergewichts (23),
2. die Plasmamenge = 60% der Blutmenge (Hämatokrit = 40),
3. 1 g Dextran hält 18 ml Flüssigkeit zusätzlich in Zirkulation (43).

Tabelle 1

Plasmaeiweiße (g%) nach Macrodex-Infusion. Errechneter Verdünnungseffekt siehe Text (die Angabe der Signifikanz gilt für den Unterschied zwischen gefundenem und errechnetem Abfall vom Ausgangswert).

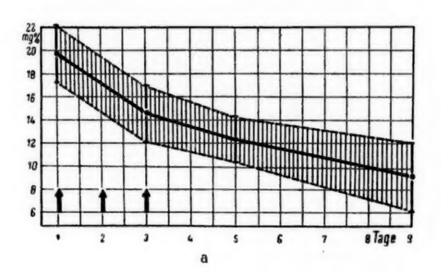
Kind	Ausgangswert	Errechneter Wert (Verdünnungseffekt)	Tatsächlich gefundener Wert nach einer Stunde	Tatsächlich gefundener Wert nach zwei Stunden
		Gesamteiweiß		
3202/58	6,1	4,57	3,9	4,8
3203/58	5,9	4,72	3,7	4,6
3013/58	6,4	4,97	4,2	4,7
Mittelwert	6,13	4,81	3,93	4,7
			$p < 0,01$	$p > 0,05$
		Albumine		
3202/58	4,10	3,20	2,1	2,9
3203/58	3,90	3,12	2,0	2,7
3013/58	5,15	3,23	2,2	2,6
Mittelwert	4,05	3,18	2,1	2,73
			$p < 0,001$!	$p < 0,05$
		Globuline		
3202/58	1,95	1,52	1,80	1,95
3203/58	2,00	1,60	1,70	1,95
3013/58	2,30	1,79	2,00	2,00
Mittelwert	2,08	1,64	1,83	1,97
			$p > 0,05$	

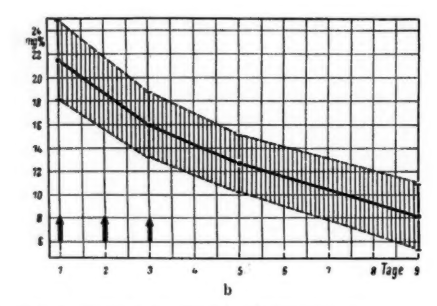
Aus Tab. 1 ist mit aller Deutlichkeit ersichtlich, daß die Albumine mehr abnehmen, als dem Verdünnungseffekt entsprechen würde. Im Paar-Vergleich ist die Differenz zwischen errechnetem Verdünnungseffekt und dem wirklichen Abfall beim Einstundenwert hochsignifikant.

Nachdem die Wirkung von einmaligen Kolloidinfusionen auf die Plasmaeiweißkörper und den Bilirubinspiegel durch die vorhergehenden Untersuchungen bekannt war, interessierte uns die **Beeinflußbarkeit des gefährlich erhöhten indirekten Bilirubinspiegels im Serum Frühgeborener** nach wiederholten Infusionen. Es wurden drei verschiedene Gruppen gebildet, insofern als die Kinder so, wie sie zur Aufnahme kamen, alternierend mit Periston N oder Macrodex täglich einmal infundiert wurden, und zwar drei Tage lang, während die dritte Gruppe unbehandelt blieb. Eine Auswahl fand insofern statt, als nur solche zur Auswertung gelangten, deren indirekte Bilirubinkonzentration zwischen 15 und 25 mg% lag. Die Einordnung der Kinder erfolgte nicht nach dem Lebenstag, sondern nach der Höhe ihres Bilirubinspiegels. Es wurde deshalb als erster Tag stets der Tag des höchsten Bilirubinspiegels im Serum gewertet. Dieser fiel in allen Fällen in die Zeit zwischen dem 1. und 5. Lebenstag. Wenn, was in Einzelfällen sogar vorkam, während der Infusionsbehandlung der Bilirubinspiegel noch weiter anstieg, wurde auch hier der Tag des höchsten Bilirubinwertes als erster Tag gewertet und von diesem Tage ab eine dreitägige Infusionsbehandlung durchgeführt. Entsprechend obigen Angaben erhielten die Kinder 15 ml Kolloidflüssigkeit pro kg Körpergewicht i.v. oder s.c. unter Zugabe von Hylase. Das indirekte Bilirubin wurde in jedem Falle nach *Mertz* und *West**) mit der Mikromethode bestimmt.

Vergleicht man die ersten drei aufgezeichneten Kurvenverläufe, so läßt sich praktisch kein Unterschied im Verlauf des Bilirubinspiegels, der über neun Tage verfolgt wurde, finden. Es

*) *Mertz, J. E.* u. *West, C. D.*: Amer. J. Dis. Child., 91 (1956), S. 19.





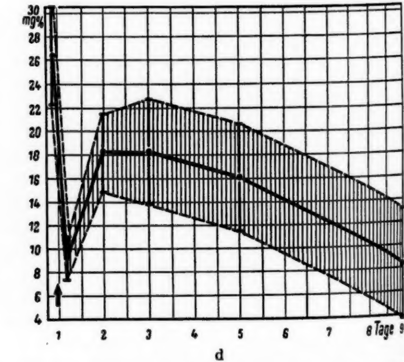


Abb. 5: Verlauf des Bilirubinspiegels im Blut
a) nach 3tägiger Behandlung mit Periston N. Mittelwert aus 11 Fällen mit Streuung (KG: 1895 g ± 260).
b) nach 3tägiger Behandlung mit Macrodex. Mittelwert aus 10 Fällen mit Streuung (KG 1610 g ± 272).
Bei ↗ 15 ml/kg KG + 1 ml Hylase s. c.
c) ohne Behandlung. Mittelwert aus 10 Fällen mit Streuung (KG: 1690 ± 388).
d) Bilirubinspiegelverlauf nach Austausch. Bei ↗ Austauschtransfusion transumbilical. 2. Wert entspricht dem Bilirubinspiegel am Ende des Eingriffs (Mittl. KG: 1640 g ± 299), n = 16.

verhalten sich die mit beiden Kolloiden behandelten Gruppen völlig gleichsinnig, aber auch der Spiegel bei den unbehandelten Kindern sinkt in derselben Weise ab wie bei den behandelten. Es läßt sich also keine therapeutische Beeinflußbarkeit, über mehrere Tage gesehen, nachweisen.

Vergleichsweise dazu wurde noch eine aus 16 Kindern bestehende Gruppe den drei anderen gegenübergestellt, die wegen der bestehenden Hyperbilirubinämie einer Austauschtransfusion unterzogen wurden. Die Ausgangswerte des indirekten Bilirubins waren hier etwas höher als bei den vorhergehenden Gruppen (Abb. 5d). Als erster Tag wurde hier der Tag gewertet, an dem die Austauschtransfusion durchgeführt wurde. Die Zeitpunkte der Blutentnahmen entsprechen denen der anderen Gruppen, hinzu kommt aber noch ein Wert sofort nach dem **Austausch**.

Tabelle 2

Indirektes Bilirubin im Blut behandelter und unbehandelter Frühgeborener mit Hyperbilirubinämie. Werte entsprechend Abbildung 5.

	n	1. Tag	3. Tag	9. Tag	1.—3. Tag	p	1.—9. Tag	p
Kontrollen	10	20,2 ± 1,69	16,8 ± 2,16	7,9 ± 2,30	3,4 ± 1,55		12,3 ± 3,16	
Periston N	11	19,7 ± 2,44	14,6 ± 2,44	9,1 ± 2,98	5,1 ± 3,12	> 0,05	10,6 ± 3,20	> 0,05
Macrodex	10	21,5 ± 3,40	16,0 ± 2,79	8,1 ± 2,84	5,5 ± 2,64	> 0,05	13,4 ± 3,50	> 0,05
Austausch-transfusion	16	26,4 ± 4,12	18,2 ± 4,45	8,4 ± 4,82	8,2 ± 5,9	< 0,02	18,0 ± 5,82	< 0,01

In Tabelle 2 wurden für jede Vergleichsreihe die Bilirubinspiegel am 1., 3. und 9. Tag entsprechend Abb. 5 gegenübergestellt. Der Abfall des Bilirubinspiegels wurde für jede der drei Behandlungsarten mit der Kontrollgruppe der Unbehandelten verglichen. Wie man erkennt, ist der Abfall des indirekten Bilirubins im Blut nach einer Austauschtransfusion gegenüber der Kontrollgruppe der unbehandelten Kinder hochsignifikant. Die mit Periston N bzw. Macrodex behandelten Kinder zeigten demgegenüber unter dieser Behandlung keinen stärkeren Abfall ihres Bilirubinspiegels als die Nichtbehandelten. Hinzu kommt noch die Tatsache, daß bei den mit Kolloiden behandelten Kindern durch wiederholte Untersuchungen des Spiegels in jedem Falle der Tag der höchsten Bilirubinkonzentration im Blut als erster Tag gewertet wurde, während bei den ausgetauschten Frühgeborenen sicher nicht in jedem Falle der Tag des höchsten Bilirubinspiegels erfaßt wurde, da man keine Zeit wegen des drohenden Kernikterus zu verlieren hatte. Bei einem Teil dieser Kinder wäre ohne erfolgte Austauschtransfusion sicher ein weiterer Anstieg des Bilirubinspiegels eingetreten, wodurch beim Vergleich des therapeutischen Effektes die Werte etwas zuungunsten der „ausgetauschten" Kinder verschoben wurden.

Man muß deshalb auf Grund der hier vorgelegten Untersuchungsergebnisse über das Verhalten der Plasmaeiweißkörper und des indirekten Bilirubins nach Infusion kolloidaler Lösungen zu dem **Ergebnis** kommen, daß diese Plasmasubstitute nur eine vorübergehende Plasmavolumenvermehrung machen. Durch die Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes nach der Infusion kommt es neben dem Einstrom von Gewebswasser in die Blutbahn auch zu einem Austritt kolloidaler Plasmabestandteile aus der Blutbahn, an dem neben dem infundierten Kolloid auch die niedermolekularen Albumine beteiligt sind. Der dem Abfall der Albumine parallelgehende Verlauf des indirekten Bilirubins läßt sich durch die Bindung dieses Farbstoffes an die Albumine erklären. Es werden also Albumin plus Bilirubin temporär in das Interstitium gedrängt, wofür auch die nach Infusion kolloidaler Lösung beobachtete Zunahme des Hautikterus spricht. Der nur kurzzeitige Abfall des indirekten Bilirubins ist demnach therapeutisch wertlos.

Da die Wirkung der Kolloide bei der Hyperbilirubinämie noch sehr unklar und umstritten ist, wurden Versuche an Kaninchen vorgenommen*), denen nach der Methode *Küsters* (45) in Urethannarkose Bilirubinlösungen verschiedener Konzentration in die A. carotis commun. injiziert wurden, um eine **Bilirubinenzephalopathie** zu erzeugen.

Verwendet wurden Jungkaninchen mit Gewichten zwischen 700 und 1500 g. Die Infusionsmenge betrug 40 ml/kg, die Infusionsdauer lag zwischen 25 und 35 Minuten. Die Infusionslösung enthielt Bilirubin purissimum „Homburg", das nach Vorschrift gelöst war. Eine 500 mg⁰/₀ige Lösung von Bilirubin wurde mit 5⁰/₀iger Glukose auf die gewünschten Konzentrationen verdünnt. 60 Min. nach Beendigung der Infusion wurden die Tiere getötet. Die Diagnose des Hirnikterus wurde makroskopisch gestellt.

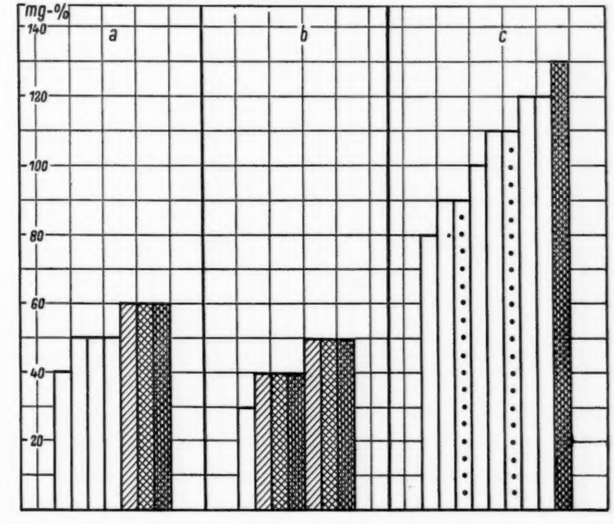


Abb. 6: Auftreten von Hirnikterus nach Infusion von Bilirubinlösungen verschiedener Konzentration in die A. carotis commun. des Kaninchens.
a) Bilirubin allein
b) Anoxämie (Zusammensetzung des Gases: 92,5% N_2O, 7,5% O_2)
c) 25 ml Periston N/kg 15—30 Min. vor Bilirubininfusion.
Intensität des Hirnikterus:
□ = Ø; [·] = (+); ▨ = +; ▩ = ++; ■ = +++
Jede Säule entspricht einem Versuch.

Wie aus Abb. 6a ersichtlich ist, liegt die Schwellenkonzentration beim Jungkaninchen für die Entstehung eines Hirnikterus bei 60 mg%. Bei niedrigeren Konzentrationen wurde in keinem Falle eine Gelbfärbung der Hirnsubstanz gefunden. In einer zweiten Versuchsreihe wurde bei den Tieren eine Hypoxämie erzeugt (Abb. 6b).

Die Tiere wurden wie üblich narkotisiert, dann tracheotomiert und intubiert. Wir ließen sie in einem geschlossenen System atmen, das eine bestimmte Gasfüllung hatte (Zusammensetzung siehe Legende). Bei lebensbedrohlicher Zyanose und Apnoe wurde über einen Zweiwegehahn einige Sekunden mit Frischluft beatmet. Bestand der

*) M. Schröter, Dissertation, Leipzig (1960).

subjektive Eindruck der Zyanose des Tieres, wurde mit der Infusion der Bilirubinlösung begonnen.

Wie man auf Abb. 6b erkennt, lag die Schwellenkonzentration des Bilirubins, die zum Hirnikterus führte, um 20 mg⁰/₀ niedriger, also bereits bei 40 mg⁰/₀, ein Hinweis also, daß O_2-Mangel ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der Bilirubinenzephalopathie sein kann.

Die Abb. 6c stellt eine Versuchsreihe dar, bei der die Tiere vor Infusion der Bilirubinlösung eine Infusion von Periston N erhielten. Wie erkennbar ist, setzt das Periston N beim Kaninchen die Bilirubinkonzentrationsschwelle auf das Doppelte herauf! Ob hier die gefäßdichtende Wirkung des Periston N, die bereits von anderen beschrieben wurde (1, 7, 73) eine Rolle spielt, muß dahingestellt bleiben. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse ist es angebracht, in dieser Richtung noch weitere Untersuchungen anzustellen, um vielleicht auf diese Weise noch therapeutische Möglichkeiten in die Hand zu bekommen, die die Hyperbilirubinämie des Neugeborenen und damit die drohende Gefahr eines Hirnikterus bekämpfen.

Die Bilirubinenzephalopathie ist unbedingt zu vermeiden, wenn man bedenkt, welche Folgen sich daraus für die weitere Entwicklung des betroffenen Kindes ergeben. Für die Entstehung des Hirnikterus gibt es nach *Tezner* (66) zwei Anschauungen. Nach der einen färbt das indirekte Bilirubin, das von *Claireaux* (10, 11) in den Kernen gefunden wurde, diese nicht nur, sondern schädigt sie auch. Die andere Anschauung besagt, daß das indirekte Bilirubin nur in vordem schon durch andere Noxen, z. B. O_2-Mangel, geschädigten Zellen abgelagert wird. Nach *Kellner u. Mitarb.* (39) wird der Kernikterus durch die Lipoidlöslichkeit des indirekten Bilirubins und seine dadurch bedingte Affinität zu den Hirnzellen erklärt. Hinzu komme eine abnorme Permeabilität der Blutgewebsschranke für das toxisch wirkende Bilirubin. Nach *Küster u. Mitarb.* (45) ist die Bedeutung des indirekten Bilirubins für die Entstehung des Kernikterus noch umstritten. Es wirkt nach seiner Ansicht nur sekundär. In In-vitro-Versuchen an embryonalen Gewebskulturen konnte eine eindeutig toxische Wirkung des Bilirubins auf die Zelle, die bis zu Degenerationserscheinungen führte, nachgewiesen werden.

Der erhöhte Bilirubinspiegel ist somit nur einer von mehreren Faktoren, die auf die Entstehung eines Hirnikterus Einfluß haben. Die im Einzelfall unterschiedliche Höhe des Bilirubinspiegels, bei der ein Hirnikterus entsteht, ist ein gewisser Hinweis dafür, daß weitere Faktoren für die Ausbildung der Enzephalopathie in Frage kommen. Wir haben Fälle gesehen, bei denen zentralnervöse Symptome schon bei 15 und weniger mg⁰/₀ Bilirubin im Serum auftraten, während Kinder mit Werten von 30 mg⁰/₀ und mehr keine aufwiesen und auch bei Nachuntersuchungen unauffällig waren (48). Andererseits ist es riskant, insbesondere bei Frühgeburten, die Therapie vom Auftreten klinischer Symptome des Hirnikterus abhängig zu machen, da es wiederholt vorgekommen ist, daß der Pathologe einen deutlichen Kernikterus nachweisen konnte, ohne daß der Kliniker vorher klinische Zeichen gesehen hatte (39).

Ernster u. Mitarb. (21) haben an Hand von Experimenten beobachtet, daß mit dem Liquorbilirubin auch stets das **Gesamteiweiß im Liquor** erhöht ist. Sie vermuten, daß der Farbstoff als Bilirubin-Albumin-Komplex die Blut-Liquorschranke passiert, und regen an, zu untersuchen, ob der Liquoreiweißgehalt bei bestehender Hyperbilirubinämie als Hinweis für die Entstehung eines Hirnikterus betrachtet werden kann. Der Bedeutung der Hyperbilirubinämie für das weitere Schicksal des Kindes entsprechend, sei dieses Krankheitszeichen zum entscheidenden Kriterium für das therapeutische Vorgehen geworden. *Lee u. Mitarb.* (46) konnten an Hand von Tierversuchen zeigen, daß die Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke mit steigendem Körpergewicht abnimmt. Parallel dazu verhalten sich Bilirubin- und Eiweißgehalt im Liquor. Natrium-Glukuronat, das vor der Bilirubininjektion gegeben wurde, verringerte bei jungen Kaninchen den Bilirubinblutspiegel bei gleichzeitig erhöhtem Liquorbilirubin, während ältere Tiere keine Beeinflussung zeigten.

Sehr umstritten ist heute noch die **Prophylaxe des Hirnikterus mit Glukokortikoiden.** *Murano* (53) betont, daß bezüglich der Eliminierung des neurotoxischen indirekten Bilirubins die Kortikosteroide eine glänzende Wirkung entfalten könnten. Die Wirkung beruhe auf einer Senkung des Bilirubinspiegels im Serum, bedingt durch eine Anregung der Leberfunktion, wodurch das indirekte Bilirubin in das ausscheidbare Glukuronid übergeführt werden soll.

Wiesener (75) empfiehlt zur Senkung des erhöhten Bilirubinspiegels bei Frühgeborenen vom 3. bis 6. Lebenstag ab über eine Woche Prednisongaben in einer Dosierung von 10 mg/die, wodurch er eine schnellere Senkung des gefährlich erhöhten Spiegels gesehen haben will. An Hand von Tierversuchen konnten *Holme u. Mitarb.* (29) zeigen, daß die Glukuronidbildung in der Leber durch Cortison unbeeinflußt blieb, während sie im Magen-Darm-Kanal sogar bis zu 50⁰/₀ reduziert wurde. Letzteres würde bedeuten, daß die extrahepatische Glukuronidbildung, die ja besonders bei Frühgeborenen noch eine Rolle spielen soll, durch Kortikosteroide gehemmt und somit eine negative Beinflussung erzielt würde.

Eigene, z. Z. noch laufende Vergleichsuntersuchungen an mit Prednison behandelten Frühgeborenen, denen unbehandelte gegenübergestellt wurden, zeigten bisher keinen positiven therapeutischen Effekt (es wird an anderer Stelle darüber berichtet werden). Um über die Beeinflußbarkeit der Neugeborenen-Hyperbilirubinämie durch Kortikosteroide etwas aussagen zu können, sind weitere Untersuchungen erforderlich, die aber nur mit den üblichen therapeutischen Dosen sinnvoll sind (54).

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen und Überlegungen gehen wir mit den Autoren konform (5, 17, 22, 31, 32, 45, 63), die bei einem Bilirubinspiegel von 18—20mg⁰/₀ ab eine, wenn nötig, auch wiederholte Austauschtransfusion durchführen, auf die in keinem Falle verzichtet werden darf. Selbstverständlich wird der Eingriff auch schon bei niedrigeren Konzentrationen durchgeführt, wenn auf Grund klinischer Symptome der Verdacht auf eine beginnende zentralnervöse Schädigung durch das indirekte Bilirubin vorliegt.

Schrifttum: 1. Ahnefeld, F. W.: Dissertation, Düsseldorf (1951). — 2. Aldrich, R., Perley, A. a. Hutchinson, T.: Amer. J. Dis. Child., 86 (1953), S. 653. — 3. Beck, K. u. Kühn, H. A.: Z. klin. Med., 155 (1959), S. 547. — 4. Bennhold, H. u. Schubert, R.: Z. ges. exp. Med., 113 (1944), S. 722. — 5. Betke, K. u. Keller, W.: Medizinische (1957), S. 947. — 6. Beuchelt, H.: Chem. Zbl., 129 (1958), S. 12456. — 7. Bickel, E. u. Dieckhoff, J.: Z. ges. inn. Med., 9 (1954), S. 510. — 8. Bloom, W. L. a. South, J.: J. Amer. med. Ass., 45 (1952), S. 457. — 9. Brown, A. K., Zucker, W. W. a. Robinson, A. R.: Amer. J. Dis. Child., 93 (1957), S. 263. — 10. Claireaux, A. E.: Arch. Dis. Childh., 25 (1950), S. 61. — 11. Claireaux, A. E., Cole, D. G. a. Lathe, G. H.: Lancet, 2 (1953), S. 1226. — 12. Clark, H. J., Shelanski, M. V., Morse, D., Cherry, W. a. Morse, C. J.: J. Philad. gen. Hosp., 2 (1951), S. 35. — 13. Dahm, H. u. Muschawek, R.: Anaesthesist, 2 (1953), S. 71. — 14. Danoff, S., Grantz, C., Boyer, A. a. Holt, L. jr.: Science, 127 (1958), S. 759. — 15. Dieckhoff, J.: Dtsch. med. Wschr., 77 (1952), S. 1021. — 16. Dieckhoff, J. u. Blume, P.: Dtsch. Gesundh.-Wesen, 8 (1953), S. 848. — 17. Dieckhoff, J. u. Schmidt, J.: Arch. Kinderheilk., 159 (1959), S. 114. — 18. Dieckhoff, J., Theile, L. u. Theile, H.: Z. Kinderheilk., 82 (1959), S. 539. — 19. Discoll, S. G., Hsia, D. Y. Y., Dennen, D. a. Dowben, R. M.: In Vorbereitung s. b. Lee, T. C., Nr. 46. — 20. Dutton, G. J.: Biochem. J., 71 (1959), S. 141. — 21. Ernster, L. u. a.: Pédiatrics, 20 (1957), S. 647, zit. bei P. Schweier, Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 1639. — 22. Ewerbeck, H.: Monschr. Kinderheilk., 107 (1959), S. 25. — 23. Feer, E. u. Kleinschmidt, H.: Lehrb. d. Kinderhlk., S. 283, Jena: Fischer (1952). — 24. Friedrich, H. W.: Langenbecks Arch. klin. Chir., 273 (1953), S. 323. — 25. Friedrich, H. W., Schautz, R. u. Du Mont, H. L.: Kongr. Zbl. ges. inn. Med., 144 (1953), S. 302. — 26. Grodsky, G. M., Carbone, J. V. a. Franska, R.: Proc. Soc. exp. Biol. Med., 97 (1958), S. 291. — 27. Grönwald, A. u. Ingelmann, B.: Acta physiol. scand., 7 (1944), S. 97. — 28. Gross, V. M., Meyer, T. C. a. Gerrad, J. W.: Arch. Dis.

Childh., 30 (1955), S. 501. — 29. Halme, A. A., Hartiala, K. J. V. a. Pekanmaki, K. A.: Gastroenterology, 36 (1959), S. 505. — 30. Hamarsten, J. F., Heller, B. J. u. Ebert, R. V.: J. clin. Invest., 32 (1953), S. 340. — 31. Hempel, H. C. u. Schmidt, L.: Kinderärztl. Prax., 25 (1957), S. 57. — 32. Hempel, H. C. u. Schmidt, L.: Kinderärztl. Prax., 26 (1958), S. 527. — 33. Hugh-Jones, K. a. Hsia, D. Y. Y.: unveröffentlicht s. b. Lee, T. C. Nr. 46. — 34. Jackson, A. a. Fraser, R.: zit. n. Weese, H.: Pharmacie, 8 (1948), S. 387. — 35. Jeliu, G., Schmidt, R. a. Gellis, S. S.: Pediatrics, 23 (1959), S. 92. — 36. Johnson, L., Sarmiento, F. a. Day, R.: Amer. J. Dis. Child., 90 (1958), S. 504. — 37. Johnstom, E. V. a. Lundy, J. S.: Amer. J. Surg., 85 (1953), S. 713. — 38. Johnstom, E. V., Lundy, J. S., Benett, W A. a. Jones, J. M.: Amer. J. Surg., 85 (1953), S. 720. — 39. Kellner, H. J. u. Stoermer, J.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 1983. — 40. Kibrik, A. C. a. Blonstein, M.: J. Biol. Chem., 176 (1948), S. 983. — 41. Kingsley, G. R.: J. Lab. clin. Med. 27 (1942), S. 840. — 42. Korth, J. u. Heinlein, H.: Arch. clin. Chir., 205 (1943), S. 230. — 43. Koster, K. H., Schwartz, M., Selle, V. a. Sindrup, E.: Lancet, 10 (1957), S. 262. — 44. Künzer, W.: Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 1830. — 45. Küster, F. u. Dortmann, A.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 1193. — 46. Lee, T. C. a. Hsia, D. Y. Y.: J. Lab. clin. Med., 54 (1959), S. 512. — 47. Lelong, M.: Ann. paediat., 187 (1956), S. 257. — 48. Linneweh, F. u. Bickel, H.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 963. — 49. Martius, G. u. Prediger, F.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1134. — 50. Mollison, A. W. u. Rennie, J. B.: Kongr. Zbl. inn. Med., 156 (1955), S. 127. — 51. Morrison, A. B.: Quart. J. exp. Physiol., 41 (1956), S. 51, ref. bei Ber. ges. Physiol., 183 (1956), S. 265. — 52. Mühlke, G.: Vortr. Frühjahrstg. Nordwestdtsch. Ges. f. Kinderheilk., Kiel (1956). Ref. Ann. Neste, 78 (1956). — 53. Murano, G.: Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 1292. — 54. Murano, G.: Arch. Franc. Pédiat., 16 (1959), S. 861. — 55. Ryttinger, L. B., Swedin, B. u. Åberg, B.: Kongr. Zbl. inn. Med., 144 (1953), S. 361. — 56. Semple, R. E.: Amer. J. Physiol., 176 (1954), S. 113. — 57. Squire, J. R., Bull, J., Maycook, P. a. Blackwell, W.: Sci. Publ., 26 (1955), S. 30. — 58. Schäfer, K. H.: Mschr. Kinderheilk., 98 (1950), S. 154. — 59. Schäfer, K. H.: Mschr. Kinderheilk., 107 (1959), S. 429. — 60. Schall, J.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 932. — 61. Schall, J. u. Hüther, W.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 729. — 62. Schmidt, H.: Z. Kinderheilk., 82 (1959), S. 30. — 63. Schmöger, R.: Krankheiten d. Neugeborenen. Thieme, Leipzig (1958). — 64. Schmöger, R.: Arch. Kinderheilk., 150 (1955), S. 226. — 65. Schubert, R. u. Werner, H.: Z. ges. exp. Med., 131 (1959), S. 90. — 66. Tezner, O. a. Levi, J.: Ann. paediat., 193 (1959), S. 247. — 67. Thorsen, G.: Nord. Med., 40 (1948), S. 2374. — 68. Vest, M.: Physiologie und Pathologie des Neugeborenenikterus. S. Karger, Basel-New-York (1959). — 69. Vest, M.: Amer. J. Dis. Child., 97 (1959), S. 628. — 70. Wassermann, K. a. Mayerson, H. S.: Sep. vo. Cardiol. (1952), 4/5, S. 297. — 71. Wassermann, K. a. Mayerson, H. S.: Ber. ges. Physiol., 168 (1954), S. 84. — 72. Wassermann, K. a. Mayerson, H. S.: Amer. J. Physiol., 170 (1954), S. 104. — 73. Weese, H.: Dtsch. med. Wschr., 76 (1951), S. 757. — 74. Westphal, U., Ott, H. u. Gedigk, P.: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 285 (1950), S. 200.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. J. Dieckhoff u. Dr. med. L. Theile, Leipzig O 5, Oststraße 21—25, Univ.-Kinderklinik.

DK 616.153.937 - 053.31 - 02 - 085

Aus der medizinischen Abteilung des Landeskrankenhauses Knittelfeld, Österreich
(Vorstand: Leitender Primararzt Dr. med. *Viktor Gorlitzer von Mundy*)

Über den Zusammenhang von Tuberkulose und Gelenkrheumatismus

von VIKTOR GORLITZER von MUNDY

Zusammenfassung: Es wird auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges von Tuberkulose und Rheumatismus hingewiesen, wofür bereits vor 31 und 22 Jahren ein Indizienbeweis versucht worden ist. Nach Einführung der Cortison-Therapie wurde in typischen Fällen von Polyarthritis rheumatica acuta, bei denen zunächst klinisch keine Spuren von Tuberkulose entdeckt worden sind, der Ausbruch von schweren, zum Teil generalisierten Tuberkulose-Formen, wie Miliar-Tuberkulose und Meningitis tuberculosa, zum Teil Iritis tuberculosa, festgestellt. Der seinerzeit erbrachte Indizienbeweis eines Zusammenhanges von Tuberkulose mit Gelenkrheumatismus scheint damit verstärkt worden zu sein. Bei Cortison-Verabreichung in Fällen von Polyarthritis rheumatica wird eine Schutzschirm-Behandlung mit Streptomycin und Penicillin empfohlen.

Summary: The possibility of a connection between tuberculosis and rheumatism is pointed out for which they attempted to give circumstantial evidence as early as 31 and 22 years ago, respectively. After the introduction of cortisone therapy, the outbreak of severe, partly generalized types of tuberculosis, such as miliary tuberculosis and meningitis tuberculosa, partly iritis tuberculosa, was noticed in typical cases of polyarthritis rheumatica acuta, in which at first no traces of tuberculosis were discovered clinically. The proof, presented then, of a connection between tuberculosis and polyarthritis seems to have been confirmed therewith. When administering cortisone in cases of polyarthritis rheumatica, prophylactic treatment with streptomycin and penicillin is recommended.

Résumé: L'auteur attire l'attention sur la possibilité qu'il existe une relation entre la tuberculose et le rhumatisme, au sujet de laquelle une preuve par indices fut tentée il y a 31 et 22 ans déjà. Après l'instauration de la thérapeutique à la cortisone on constata, dans des cas typiques de polyarthrite rhumatismale aiguë, où de prime abord aucune trace de tuberculose n'avait pu être découverte cliniquement, l'apparition de formes graves, soit généralisées de tuberculose, telles que tuberculose miliaire et méningite tuberculeuse, soit d'iritis tuberculeuse. La preuve par indices, fournie en son temps, d'une relation entre la tuberculose et le rhumatisme articulaire, semble en avoir été renforcée. Lors de l'administration de cortisone dans des cas de polyarthrite rhumatismale, il est recommandé d'instituer un traitement de protection à la streptomycine et à la pénicilline.

Die jüngste, sehr interessante und umfangreiche Arbeit von *Glogowski* (1) über tuberkulo-toxische Gelenkentzündungen hat die alte Streitfrage über den Einfluß von Tuberkulose auf Rheumatismus von neuem aufgerollt. Besonders lebhaft wurde diese Frage vor 30 Jahren diskutiert, als mein Lehrer *C. Reitter* (2) im Jahre 1928 einen Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Rheumatismus vermutete. Zu dieser Vermutung kam *C. Reitter* durch die Beobachtung der hohen Empfindlichkeit und der starken Lokal- und Allgemeinreaktion sowohl von Polyarthritis rheumatica acuta als auch von Polyarthritis rheumatica chronica secundaria gegenüber Tuberkulin, und zwar schon in kleinsten Dosen von Bruchteilen eines millionstel Gramms Tuberkulin. Bald darauf konnten wir in Punktaten aus Kniegelenks-Exsudaten bei akuter Polyarthritis rheumatica nach Antiformin-Anreicherung und nach stundenlangem Suchen in einzelnen Fällen säurefeste Stäbchen von der Gestalt der Tuberkelbazillen finden. Bei genauer Aufnahme der Krankengeschichte und Familienkrankengeschichte konnte

fast immer eine überstandene eigene Tbc-Infektion leichten oder schwereren Grades oder ein lungenkrank gewesenes Familienmitglied oder ein hustender Arbeitskollege eruiert werden. Diese Beobachtungen führten zur Zusammenarbeit mit *Löwenstein,* der eine Methode ausgearbeitet hatte, welche die **Kultivierung von Tuberkelbazillen aus dem strömenden Blute** ermöglichte. In dieser Zusammenarbeit von *C. Reitter* und *Löwenstein* (3, 4, 5, 6, 7) in den Jahren 1930 und 1934 wurden bei 240 Fällen von akuter Polyarthritis im strömenden Blute in 165 Fällen ein oder mehrmals Tuberkelbazillen kulturell positiv gefunden. Die Tuberkelbazillenkulturen brauchen allerdings sehr lange bis sie aufgehen. Ich (8) selbst habe nach der Methode von *Deist* (9) Tuberkelbazillen aus dem Harn akuter Polyarthritisfälle gezüchtet, welche Kulturen oft Monate, bis zu 6 Monaten, brauchten, um mikroskopisch oder makroskopisch erkennbar zu werden. Wir führten diese verminderte Vitalität darauf zurück, daß im Kampfe zwischen dem hyperergischen Bindegewebe des Rheumakranken mit den Tuberkelbazillen die Keime geschwächt und geschädigt werden und keineswegs den Vigor und die Vitalität der rasch aufgehenden Tuberkelbazillenkulturen aus Lungenkavernen besitzen. Bei den aus dem Harn gezüchteten Tuberkelbazillen war mir aufgefallen, daß zwar alle *Much*sche Granula aufwiesen, aber daß neben säurefesten Stäbchen auch säureunbeständige Stäbchen zu finden waren. Diese unterschiedliche Färbung glaubten wir als Ausdruck einer Degeneration bzw. Schädigung der Tuberkelbazillen deuten zu sollen. Das verzögerte Aufgehen der Tbc-Kulturen führten wir auch auf die vorhergehende Schädigung der Bazillen zurück. Immerhin waren diese Tbc-Bazillen-Kulturen trotz verzögerten Aufgehens imstande, bei Überimpfung auf Meerschweinchen eine ausgesprochene Tuberkulose dieser Tiere zu erzeugen. Die Befunde konnten von Nachprüfern nicht bestätigt werden, wovon in erster Linie *Jensen* hervorzuheben ist. Auf Grund der Veröffentlichung von *Jensen und anderen* vermutete man, daß der Laborant im bakteriologischen Institut, *Löwenstein,* an Lungentuberkulose gelitten hat, welche Vermutung aber nicht verifiziert wurde. Mehr Gewicht sollte den positiven Nachprüfern zugemessen werden; wenn auch nicht in so hohem Hundertsatz, wurden von einer Anzahl von anderen Forschern ebenfalls positive Befunde berichtet. Diesbezüglich sind zu nennen: *W. Neumann* (10), *Berger* und *Ludewig* (11), *Busson, Coronini, Urgoiti A.* (13), *Popper H.* (14), *Saénz* (15), *Seiffert* (16), *Courmont (17), Arloing* und *Duffourt* (18), *Moutousis* (19). Besonders interessante Beobachtungen wurden von dem durch den Völkerbund beauftragten Nachprüfer *Seiffert* gemacht. Dieser teilte das zu untersuchende Blut in 2 Hälften, die eine Hälfte wurde sofort, die andere Hälfte erst nach 14tägigem Stehen bei Zimmertemperatur untersucht. *Seiffert* war überrascht, als von den nach 14tägigem Stehen untersuchten Blutproben 8 positiv geworden waren, wogegen von den sofort untersuchten Blutproben nur 1 Probe positiv wurde. *Seiffert* ist der Ansicht, daß irgendwelche tuberkulozide Substanzen durch das lange Stehen des Blutes zugrunde gehen. Nun war das *Löwenstein*-Institut keinem Spital direkt angeschlossen, und fast alle Blutproben mußten dem *Löwenstein*-Institut auf einem mehr oder minder weiten Weg zugesandt werden, wodurch zwischen Blutentnahme und bakteriologischer Blutverarbeitung verschieden lange Zeit bei verschiedener Temperatureinwirkung vergehen mußte. Diese unbeabsichtigte und durch die Umstände sich ergebende Verzögerung der bakteriologischen Blutuntersuchungen könnte im Sinne der *Seiffert*schen Beobachtung die häufigen positiven Tbc-Kulturbefunde im *Löwenstein*-Institut erklären. Leider war es *Löwenstein* nicht mehr vergönnt, in seinem Wiener Institut der *Seiffert*schen Beobachtung systematisch nachzugehen. Bei einem und demselben Patienten gingen nicht zu jeder Zeit im Krankheitsverlauf die Tbc-Kulturen auf.

Um möglichst herauszufinden, **in welchem Krankheitszustand Tuberkelbazillen in das strömende Blut ausgeschwemmt werden,** haben wir die Proben in regelmäßigen Intervallen abgenommen. Wir fanden, daß meist vor dem Auftreten eines neuen Schubes von Gelenkentzündungen die Kulturen am ehesten positiv wurden. Bei Polyarthritisfrauen war die Zeit der Menses besonders günstig zur Erlangung einer positiven Tuberkelbazillenkultur aus dem strömenden Blute. Eine besondere Bedeutung kommt den Arbeiten von *Coronini* und *Popper* aus dem Wiener pathologisch-anatomischen Universitätsinstitut zu, wobei unter 165 Fällen von rheumatischen Herzaffektionen in 40 Fällen aus verschiedenen Organen und aus dem Blute alkohol- und säurefeste Stäbchen gezüchtet werden konnten. Erwähnenswert ist, daß die positiven Kulturen in erster Linie aus dem Myokard zu züchten waren, und zwar in jenen 40 Fällen von Herzklappenfehlern, in denen *Aschoff*sche Knötchen, also „rheumatische Infiltrate", bestanden. Wo nur mehr Myokardnarben zu finden waren, gab es auch keine Bazillen mehr.

Diese Befunde scheinen zu beweisen, daß bei der Entstehung der dem Rheumatismus eigentümlichen Allergie bzw. Hyperergie sehr häufig eine **Tuberkulosehyperergie** zugrunde lag, wenngleich diese nicht die einzige Ursache des Rheumatismus ist. Jedenfalls scheint der Tuberkelbazillus ein wichtiges Agens zur Entstehung einer Hyperergie darzustellen, häufiger als allgemein angenommen wird. Ich selbst habe angenommen, daß zum Ausbruch des Rheumatismusanfalles noch eine zweite Komponente in Form einer auf die Tbc spezifische oder auch unspezifische Hyperergie aufgesetzten 2. Infektion notwendig ist, welche 2. Infektion meist in Form einer Streptokokkenangina tonsillaris zu finden ist. Diese akute fieberhafte Angina tonsillaris ist aber nicht unmittelbar Rheumatismus auslösend, es benötigt vielmehr der Körper fast gesetzmäßig 3—6 Wochen nach überstandener fieberhafter Angina. Dieses 3—6wöchige freie Intervall scheint notwendig zu sein, um die Hyperergie in dem betroffenen Körper zu einem so hohen Grade zu steigern, bis eine oft nur geringgradige Reizung des Körpers in Form einer Verkühlung oder Überanstrengung den Rheumatismusanfall zum Ausbruch bringt. Die kurz vorangegangene alarmierende fieberhafte Angina mit ihren meist Streptokokken beinhaltenden Eiterpfröpfen ist augenfällig. Die zeitig weit zurückliegende, zumeist abgeklungene und vielleicht nur subfebrile oder ganz unauffällig verlaufene Tbc-Infektion steht im Hintergrund und wird nicht beachtet.

In den Sorgen und Wirren des letzten Krieges geriet die Diskussion über den Einfluß von Tuberkulose auf die Entstehung des Rheumatismus in Vergessenheit. Aber nach der Einführung des Cortisons in die Therapie sowohl des akuten als auch des chronischen Gelenkrheumatismus ist die Frage einer Tuberkulose-Grund-Genese wieder sehr aktuell geworden. Durch die Unterdrückung der Abwehrkörper durch eine Überdosierung oder durch eine zu lange dauernde Cortisontherapie (besonders im Beginn nach der Einführung dieses noch unbekannten Medikamentes) wurde in Unkenntnis der **Nebenerscheinungen des Cortisons** mancher Schaden verursacht. In typischen Fällen von Polyarthritis rheumatica acuta, bei denen zunächst klinisch keine Spuren von Tuberkulose entdeckt worden sind, wurde der Ausbruch von schweren, zum Teil tödlich verlaufenden Miliar-Tuberkulosen und tuberkulösen Meningitiden festgestellt. Während eines Empfanges

im britischen Gesundheitsministerium, London 1952, teilte mir Prof. *Copeman* mit, daß er bis zu dieser Zeit 3 Fälle von Polyarthritis acuta an Miliar-Tuberkulose verloren hat. Ein Schweizer Augenarzt sah nach Cortisonbehandlung eine Iritis tuberculosa. Wir selbst haben eine 35jährige Frau mit Polyarthritis chronica secundaria beobachtet, welche zuerst keine Zeichen von Tuberkulose bot und nach Cortisonbehandlung an einer Miliar-Tuberkulose und kavernösen Lungentuberkulose gestorben ist.

Unglücksfälle, noch dazu tödliche Unglücksfälle, werden begreiflicherweise nicht gerne publiziert, aber man hört immer wieder von derartigen Ereignissen. Meiner Meinung nach wird die von *C. Reitter* bereits angenommene, schlummernde Tuberkulose nach Beseitigung der Antikörper als Folge der Cortisonbehandlung wachgerufen. Die von *C. Reitter* und *Löwenstein* seinerzeit gefundene Tuberkelbazillämie fand einen durch Cortison schutzlos gewordenen Körper. Tbc-Bazillämie konnte sich widerstandslos entwickeln und führte zur hämatogenen Aussaat der Tuberkulose. Das **Manifestwerden von Tuberkulose nach Cortisonbehandlung** kann doch kein Zufall sein und dürfte mit größter Wahrscheinlichkeit den seinerzeit von *C. Reitter* angenommenen Zusammenhang von Tuberkulose und Rheumatismus beweisen. Als Schüler von *C. Reitter* war es für mich besonders naheliegend, den Zusammenhang der Cortisonnebenwirkung und den Ausbruch einer bisher latent gebliebenen Tuberkulose zu erkennen, weswegen ich auf diesen Zusammenhang bereits im Jahre 1952 auf dem Internationalen Kongreß für Innere Medizin in London und später auf der österreichischen *van-Swieten*-Tagung in Salzburg im Jahre 1955 und später auf der spanischen Allergietagung 1956 in Barcelona hingewiesen habe. Der Frage eines Zusammenhanges zwischen Tuberkulose und Rheumatismus kommt vom Standpunkte der Vorbeugung und der Behandlung eine wesentliche, grundlegende Bedeutung zu, um so mehr, als wir heute über wirksame Tuberkulostatika verfügen. Vor allem soll im Falle einer Cortisonbehandlung von Polyarthritis rheumatica acuta und chronica secundaria zur Abschirmung und Abwehr eines Aufflackerns eines bisher latenten Tuberkuloseherdes gleichzeitig ein Streptomycinpräparat verabreicht werden. Zur Vermeidung einer Streptokokkenausbreitung soll außerdem Penicillin hinzugefügt werden. Wir geben als Vorsichtsmaßnahme in solchen Fällen seit mehreren Jahren Penicillin und Didrothenat, welch letzteres den Vorteil hat, daß es auch bei längerem Gebrauch den Vestibularapparat nicht irritiert.

Schrifttum: 1. Glogowski: Münch. med. Wschr. (1959), Nr. 39 u. 40. — 2. Reitter, C.: Wien. klin. Wschr. (1928), Nr. 14, Zbl. Inn. Med., 21 (1935). — 3. Reitter, C. u. Löwenstein, E.: Münch. med. Wschr. (1930), S. 1522. — 4. Reitter, C. u. Löwenstein, E.: Münch. med. Wschr. (1931), S. 472 u. 2033. — 5. Löwenstein, E.: Münch. med. Wschr. (1939), S. 374. — 6. Kissmeyer u. Löwenstein, E.: Münch. med. Wschr. (1932), S. 626. — 7. Löwenstein, E.: Die Tuberkelbazillämie, Verlag Franz Deuticke, Leipzig u. Wien (1936). — 8. Gorlitzer: Wien. klin. Wschr. (1932), Nr. 4; Wien. klin. Wschr. (1937), Nr. 50; Wien. klin. Wschr. (1948), Nr. 31; Med. Klin. (1951), 4, S. 110; Med. Klin. (1951), 51/52, S. 1353. — 9. Deist: Klin. Wschr. (1933), Nr. 1. — 10. Neumann, W.: Wien. med. Wschr. (1934), Nr. 46. — 11. Berger u. Ludewig: Med. Klin. (1935), Nr. 23, 24. — 12. Coronini u. Popper: Virchows. Arch. path. Anat., 296. — 13. Urgoiti Alvaro: Beitr. Klin. Tuberk., 80, S. 480—483. — 14. Popper, H.: Klin. Wschr. (1933), Nr. 42. — 15. Saènz, A.: Bull. union. internat. tbc. (1934), 11, S. 31—73. — 16. Seiffert, W.: Dtsch. med. Wschr. II. (1934), S. 1314 bis 1316. — 17. Courmont, P.: Bull. Acad. méd. Paris, 3, 110, S. 249—257. — 18. Arloing, F. et Dufourt, A.: Bull. Acad. méd. Paris, 3, 110, S. 734—736. — 19. Moutousis: siehe Löwenstein: Tuberkelbazillämie (1936). — 20. Jensen: siehe Löwenstein: Tuberkelbazillämie (1936). — 21. Copeman: mündliche Mitteilung: Internat. Kongreß f. Inn. Med. London (1952).

Anschr. d. Verf.: Primararzt Dr. med. Viktor Gorlitzer von Mundy, Landeskrankenhaus Knittelfeld, Österreich.

DK 616 - 002.5 : 616.72 - 002.77

Aus der Univ.-Klinik für Infektionskrankheiten — Hôpital Claude Bernard — Paris XIX (Vorstand: Prof. Dr. Dr. med. *P. Mollaret*)

Lähmungen bei Störungen des Kaliumstoffwechsels

von P. MOLLARET

(Fortsetzung)

II. Teil

Klinische und ätiologische Untersuchungen der Lähmungen bei Dyskaliämien

Nachdem wir die theoretischen Grundlagen erörtert haben, besprechen wir nun unser klinisches und ätiologisches Material. Hier handelt es sich um Tatsachen, die gültig bleiben werden, welche Korrekturen auch immer die Zukunft an unserer Konzeption vornehmen wird.

A. Lähmungen bei Hypokaliämie

Zweckmäßig beginnen wir mit dem Komplex der Hypokaliämie; das ist auch historisch gerechtfertigt.

Über eine Lähmung bei Hypokaliämie berichteten erstmals *A. Biemond* und *A. F. Daniels;* sie stellten 1934 bei einem Kranken mit einer periodischen Lähmung vom Typ *Westphal* während des Schubs eine Hypokaliämie fest, ohne daß sie allerdings pathogenetische oder therapeutische Konsequenzen zogen. Das taten erst *R. S. Aitken, E. H. Aliot, L. I. M. Castelden* und *M. Walker* (1937), *R. H. Pudenz, J. F. Mc Intosh* und *D. Mc Eachern* (1938) und schließlich *G. D. Gallon, J. R. Austin, M. D. Blithe* und *C. G. Reid* (1949); andere Autoren blieben dagegen zurückhaltend, z. B. *F. H. Tyler, F. E. Stephens, F. D. Gunn* und *G. T. Perkoff* (1951)*).

Der Begriff der Hypokaliämie blieb also auf den engen Bezirk einer seltenen familiären Krankheit beschränkt. Ein grundlegender Wandel trat ein, als man das große Gebiet der nichtfamiliären Lähmungen verschiedenartigster Ätiologie entdeckte.

*) Vielleicht hatten diese Autoren es mit einem Fall von familiärer Lähmung im Zusammenhang mit Hyperkaliämie zu tun, eine Form, die erst 5 Jahre später von *Gamstorp* als eigenes Krankheitsbild beschrieben wurde.

Wir wollen zwei Gruppen von Lähmungen bei Hypokaliämie unterscheiden.

Bei der einen, die die unkompliziertere darstellt, ist die Hypokaliämie lediglich Ausdruck einer endogenen Störung des Organismus, ohne daß Anomalien der Austauschvorgänge, d. h. der Resorption und der Sekretion, vorlägen. Die Störung beschränkt sich auf eine Erschütterung des Mineralgleichgewichts zwischen dem intra- und extrazellulären Raum. Sie betrifft demzufolge nicht den Gesamtkaliumbestand des Organismus. Dieser Mechanismus tritt in der Praxis nur ausnahmsweise in Aktion, und zwar bei der periodischen Lähmung vom Typ *Westphal;* da aber andererseits das Fehlen von Anomalien der Resorption oder der Sekretion nur per exclusionem zu diagnostizieren ist, wenden wir uns zunächst der zweiten Gruppe zu, bei der die Hypokaliämie eine Störung der Kaliumsekretion widerspiegelt. Eine solche Sekretionsanomalie kommt tatsächlich allein vor; sie bildet dann die primäre Störung, die auch ausschließlich für die Lähmung verantwortlich ist. Bei diesem Typ der gesteigerten Kaliumelimination ist die Hypokaliämie ein verläßliches Symptom. Die Sekretionsanomalie kann aber auch — primär oder sekundär — von einer Störung des intra- und extrazellulären Kaliumgleichgewichts in der einen oder anderen Richtung überlagert sein; dann gibt die Hypokaliämie kein zuverlässiges Bild der vorliegenden komplexen Dyskaliämie.

Wir wollen nur ein Syndrom herauszustellen versuchen, das für alle Lähmungen im Zusammenhang mit Hypokaliämie typisch ist. Dieses Syndrom hat sich schon für uns wiederholt als diagnostisch wertvoll erwiesen.

Syndrom der Lähmungen im Zusammenhang mit Hypokaliämie

Für den Kliniker können folgende Kriterien aufschlußreich sein:

1. Schlüsse, die man aus dem Auftreten der Lähmung ziehen kann

Die Lähmung tritt z. B. auf nach

— Erschöpfung infolge starker Muskeltätigkeit,
— nach Abkühlung,
— nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit oder nach Glukose- bzw. Insulin-Applikation.

2. Schlüsse, die man aus den Prodromalsymptomen ziehen kann

Mit solchen Hinweisen ist nicht viel anzufangen, denn Krankheitsvorboten treten nicht regelmäßig auf und sind auch nicht typisch, handle es sich nun um motorische Symptome, wie allgemeine Asthenie oder Muskelschwäche, oder um vegetative, wie Übelkeit, starker Durst, Reizbarkeit und besonders gesteigerte Transpiration, oder um sensible, wie Dysästhesien. Im Gegensatz dazu muß bei den Lähmungen im Zusammenhang mit Hyperkaliämie das Fehlen sensibler Störungen differentialdiagnostisch beachtet werden.

Aus alledem geht hervor, daß die Lähmung praktisch das erste Krankheitssymptom ist.

3. Schlüsse, die man aus den Lähmungssymptomen ziehen kann

Topographisch bietet die Lähmung gewöhnlich das Bild einer Tetraplegie, die schnell aufsteigt; es werden also zunächst die unteren, dann die oberen Gliedmaßen befallen. Am einzelnen Glied beginnt sie dagegen proximal und schreitet dann distal fort.

Nicht selten beobachtet man eine Beteiligung des Rumpfes, der Bauchwand- bzw. der Interkostalmuskulatur. Dadurch wird die Atmung beeinträchtigt; mehrere Kranke mußten aus diesem Grunde in unser Centre de réanimation übergeführt werden. Das Zwerchfell dagegen scheint nur ausnahmsweise betroffen zu sein. Die Sphinkterenfunktion bleibt regelmäßig intakt.

Die Halsmuskulatur bildet gewöhnlich die obere Grenze für die Ausdehnung der Lähmung, die in erster Linie Kopfbeugung und -drehung einschränkt. Die Lähmung der Nackenstrecker wurde von *J. Decourt, J. F. Michard* und *E. Baulieu* (1956) und von *J. S. Hewlett u. Mitarb.* (1957) beschrieben.

Ein Befall der Kopfnerven ist eindeutig seltener als bei den Lähmungen im Zusammenhang mit Hyperkaliämie; in der Literatur finden wir nur ein paar Fälle von Schlundlähmungen (*Nicholson* und *Brauning; M. Dordain* und *M. Lenoir,* 1957; *J. S. Hewlett u. Mitarb.,* 1957; *B. Skanse u. Mitarb.,* 1957) von Kaumuskellähmungen (*M. R. Brown, J. H. Currens* und *J. F. Marchand,* 1944; *G. L. Foss, C. B. Perry* und *F. J. Y. Wood,* 1956) und von beidseitiger Ptosis (*G. H. Campbell, N. Nicholaïdes* und *A. W. Steinbeck,* 1956). Am seltensten werden die Mm. sternocleidomastoidei betroffen; sie gehören allerdings zu den Lähmungen des Zervikalabschnittes.

Typisch zu sein scheint uns außerdem, daß alle Lähmungen im Zusammenhang mit Hypokaliämie die Tendenz zu ungleichmäßigem Befall der Muskulatur und sogar zu einer gewissen Asymmetrie aufweisen.

Qualitativ zeichnet sich die Lähmung durch folgende Charakteristika aus:

— Sie ist schlaff und verursacht eine Hypotonie,
— die Sehnenreflexe sind eher abgeschwächt als erloschen,
— die idiomuskuläre Kontraktiliät — von den Autoren meist nicht untersucht — ist nach unseren Befunden deutlich herabgesetzt und bei den familiären Formen sogar aufgehoben.

4. Weitere diagnostisch wichtige Gesichtspunkte

Was die Sensibilität anbelangt, so ist vor allem hervorzuheben, daß objektive sensible Störungen fehlen und subjektive wenig ausgeprägt sind. Man darf sogar annehmen, daß Dysästhesien und Krämpfe, die gelegentlich auftreten, auf eine begleitende Alkalose zurückzuführen sind.

Auffallend ist das Fehlen von Störungen des Sensoriums.

Ebenso fehlen fast immer psychische Störungen, abgesehen von einer gewissen Reizbarkeit und einem Beklemmungsgefühl, die andere Ursachen haben. Ganz selten allerdings kommt Somnolenz vor (*C. F. Hawkins,* 1951), sogar ein komatöser Zustand ist beschrieben worden (*R. Debré u. Mitarb.,* 1953); in beiden Fällen sollte übrigens jede ursächliche Beteiligung einer latenten respiratorischen Insuffizienz ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz dazu ist ein Befall der glatten Muskulatur nicht selten: Blasenatonie, Tympanie und sogar eine Tendenz zum paralytischen Ileus können auftreten.

Besondere Aufmerksamkeit sollte man Anhaltspunkten für eine zelluläre Dehydratation widmen. Symptome: starker Durst, Trockenheit von Zunge und Haut; desgleichen ist zu fahnden nach vasomotorischen Störungen. Symptome: Blässe, kalte Gliedmaßen, vermehrtes Schwitzen; schließlich nach Kreislaufstörungen. Symptome: beschleunigter und dikroter Puls, Verbreiterung der Blutdruckamplitude (besonders infolge Abstiegs des diastolischen Blutdrucks).

Fieber fehlt immer, sofern keine Komplikationen vorliegen.

Damit dürfte das Syndrom der Lähmungen bei Hypokaliämie vom klinischen Standpunkt aus genügend beleuchtet sein.

Gibt es uns auch noch so wertvolle Hinweise, so kann natürlich doch nur die Laboratoriumsuntersuchung den schlüssigen Beweis liefern.

5. Schlüsse, die man aus den Laboratoriumsbefunden ziehen kann

Die Kaliumbestimmung im Serum bildet ohne Zweifel die grundlegende Untersuchung; sie kann ein mehr oder weniger ausgeprägtes Absinken des Kaliumspiegels enthüllen, z. B. auf Werte zwischen 160 und 80 mg (4—2 m Aeq). Die Kaliumbestimmung muß durch eine vollständige Bilanzuntersuchung des Wasser- und Elektrolythaushalts ergänzt werden.

Fast ebenso wichtig ist das Ekg: Die Ekg-Veränderungen gehen oft den klinischen Erscheinungen voraus, und schon vor Eintritt der Lähmung erkennt man die für Hypokaliämie typischen Myokardsymptome:

— Niedriges ST,
— breites und flaches T,
— Auftreten eines U,
— Verlängerung von QT, das praktisch zu QU wird.

Im Gegensatz hierzu hat die Elektrodiagnostik sekundäre Bedeutung; während des Anfalls ergibt die elektrische Reizung mit galvanischem und faradischem Strom eine verminderte Erregbarkeit der Nerven und Muskeln. Sie kann bis zur vollkommenen Unerregbarkeit gehen und mit der normalen Erregbarkeit im Intervall scharf kontrastieren. Das Elektromyogramm bietet bei schwacher Spannung nur eine einfache Linie.

Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ist wichtig für die Diagnose per exclusionem; es ergibt sich ein normaler Befund, denn der Kaliumgehalt sinkt nur bei einer allmählich entstehenden Kaliumverarmung ab.

Mitunter ist auch ein Rezidiv von diagnostischer Bedeutung; abgesehen davon sind aber zwei weitere Kriterien wichtig, und zwar die Ätiologie und der Krankheitsverlauf.

6. Schlüsse, die man aus dem Krankheitsverlauf ziehen kann

Die Lähmungen pflegen nach einem typischen Schema zu verlaufen. Bleibt das paralytische Syndrom unbehandelt — was eigentlich nicht mehr vorkommen sollte — dann kann der Patient ad exitum kommen, und zwar entweder durch eine respiratorische Insuffizienz mit all ihren Folgen oder durch einen Zusammenbruch des Kreislaufs. Vor allem bei der von vornherein generalisierten Form ist mit einem letalen Ausgang zu rechnen. Bei den weniger ausgedehnten und leichteren Formen dagegen kommt es nicht selten zu einer spontanen Besserung mit einer vorübergehenden Asthenie. Jedoch hat ein länger anhaltender Kaliummangelzustand irreversible Schäden auf Gebieten außerhalb des Nervensystems zur Folge; in Betracht kommen glomeruläre und tubuläre degenerative Veränderungen der Niere.

Wird das paralytische Syndrom behandelt, so hat der Patient alle Aussicht auf eine eindrucksvolle und schnelle restitutio ad integrum; auch die Sekundärerscheinungen, vor allem die Ekg-Veränderungen, verschwinden gleichzeitig.

Die Prognose, insbesondere die Möglichkeit von Rezidiven, hängt natürlich vom Grundleiden ab.

Die Ätiologie der Lähmungen bei Hypokaliämie

Um die Bedeutung der Untersuchung nach ätiologischen Gesichtspunkten hervorzuheben, wollen wir die häufig auftretenden Hypokaliämien infolge gesteigerter Elimination trennen von den seltenen Hypokaliämien infolge intra-extrazellulärer Transmineralisation. Die Grundkrankheiten als solche lassen wir außer Betracht und befassen uns nur mit dem Kaliumstoffwechsel. Der spezielle Fall der Hypokaliämie infolge unzureichender Zufuhr mit der Nahrung ist zwar theoretisch interessant, praktisch aber unbedeutend; er dürfte kaum unerkannt bleiben. Man sollte jedoch immer prüfen, inwieweit er mitbeteiligt ist. Praktisch wird das Krankheitsgeschehen durch die Mechanismen der gesteigerten Kaliumelimination beherrscht.

I. Hypokaliämie infolge gesteigerter Kaliumelimination

Die klinische Untersuchung muß, vom Unkomplizierten zum Komplizierten fortschreitend, folgendes eruieren:

— Kaliumverluste mit dem Stuhl,
— Kaliumverluste mit dem Harn,
— Kaliumverluste auf endokriner Basis.

In den ersten beiden Fällen handelt es sich um eine natürliche Kaliumausscheidung, im dritten dagegen wird die Kaliumausscheidung von der Nebennierenrinde gesteuert.

a) Kaliumverluste mit dem Stuhl

Sie sind die Folge einer Verdauungsstörung mit gesteigerter Ausscheidung der Ingesta und der Verdauungssäfte, oder sie beruhen auf der Wirkung bestimmter Medikamente; meist kommen beide Ursachen in Betracht. Außerdem kann gleichzeitig, wie schon erwähnt, unzureichende Kaliumzufuhr vorliegen.

a) Am zweckmäßigsten gehen wir zuerst den Symptomen nach, die tiefer gelegene Darmabschnitte betreffen.

Akute und chronische Diarrhoe beobachteten wir in zwei Fällen. Es ist stets zu klären, ob gleichzeitig eine Pankreasinsuffizienz vorliegt; so wurde bei einem Kranken des Hôpital *Claude-Bernard* ein Karzinom der *Langerhans*schen Inseln gefunden (*M. Goulon u. Mitarb.*, 1959).

Sprue ist in zwei Fällen von *H. E. Harrisson, R. R. Tompsett* und *D. F. Barr* (1943) beschrieben worden und in den Fällen von *W. Hadorn* (1948), *F. L. Engel, S. P. Martin* und *H. Taylor* (1949) und schließlich von *W. M. Nicholson* und *W. Spaeth* (1949).

Asiatische Cholera sahen bei 11 von 1620 Fällen *K. W. Huang* und *Mao Y Chin;* sie schildern das flüchtige paralytische Syndrom unter dem Namen „Pa-pin"; in den Fällen von „Pa-pin", wo keine Cholera vorlag, scheint eine an Bariumchlorid reiche Nahrung verantwortlich zu sein *(Chang* und *Loo).*

Achylia gastrica beobachteten wir bei einem Fall von chronischer Diarrhoe.

Es muß eingehend danach geforscht werden, ob ein Mißbrauch von Abführmitteln vorliegt, denn das wird häufig verschwiegen. So war es der Fall bei einem unserer Patienten und bei einer jungen Frau, die von *M. Dordain* und *M. Lenoir* (1957) untersucht wurden; ihre Krankengeschichte ist in der Dissertation von *M. Tournilhac* dargestellt.

Weitere Mitteilungen dazu liegen vor von *J. Martensson* (1953), *J. D. Atchinson* (1958) und von *de Houghton* und *M. A. Pears* (1958).

Der Mißbrauch von Einläufen kann ebenfalls in Frage kommen wie in dem Fall von *F. Plum* und *M. F. Dunning* (1956).

Das ätiologisch modernste sind die Kationen-Austauscher. Ihre Anwendung verursacht im allgemeinen einen starken Sturz des Serumkaliumspiegels innerhalb 1—2 Wochen (*L. de Gennes, H. Bricaire, J. Courjaret* und *H. Deschamps* [1952]). Daß die Kationen-Austauscher mit Recht angeschuldigt werden, konnten *L. Greenman, J. B. Shaler* und *T. S. Danowski* (1953) zeigen. Sie setzten das Medikament ab, worauf sich der Serumkaliumspiegel normalisierte.

β) Den Störungen in höher gelegenen Abschnitten des Verdauungstraktes, vor allem im Magen und Zwölffingerdarm, kommt eine zweitrangige Bedeutung zu; dennoch dürfen sie nicht übergangen werden.

Eine Pylorusstenose war die Ursache bei dem Patienten von *C. F. Hawkins, T. L. Hardy* und *W. H. Sampson* (1951) und bei dem Kranken von *M. Dordain* (s. die Dissertation von *M. Tournilhac*).

Unstillbares Stenoseerbrechen wurde als Ursache angegeben von *R. Debré u. Mitarb.* (1953).

Allzu lange durchgeführte Magen-Duodenal-Sondierung lag vor bei dem tödlich verlaufenen Fall von *H. E. Martin u. Mitarb.* (1950).

Bei all diesen Hypokaliämien gastroduodenalen Ursprungs resultiert der Kaliumverlust aus dem Zusammenwirken folgender Faktoren:

— Unzureichende Zufuhr infolge mangelnder Nahrungsaufnahme; dabei wird zusätzlich intrazelluläres Kalium freigesetzt, das die Niere ausscheidet,
— Verluste durch Erbrechen von Magensaft, der bekanntlich reich an Kalium ist,
— Hypochlorämie, die eine metabolische Alkalose nach sich zieht; die Niere versucht dann, die Alkalose durch Elimination von Natrium und Kalium zu kompensieren.

b) Verluste mit dem Harn bei Nephropathien

Hier handelt es sich um ein interessantes Problem, wenn auch Hypokaliämien bei der großen Mehrheit der Nierenkranken recht selten beobachtet werden, denn die Art des Krankheitsverlaufs schafft im allgemeinen nur vorübergehend die Gesamtheit der Bedingungen für das Auftreten einer Hypokaliämie.

α) Chronische Nephropathien

Bei der Untersuchung einer Lähmung infolge renaler Hypokaliämie kommen zunächst bestimmte Formen chronischer Nephritis in Betracht, die von anglo-amerikanischen Autoren in Analogie zu der „salt losing nephritis" nach *Thorn* mit der Sammelbezeichnung „potassium losing nephritis" belegt wurden.

Die Bedeutung der erworbenen tubulären Nephropathien wurde 1944 durch die drei ersten Mitteilungen von *M. R. Brown, J. H. Currens* und *J. F. Marchand* klargestellt. Aus der jüngsten Vergangenheit sind die Fälle von *P. E. Jackson* und *M. B. Cakley* (1955), von *R. D. Eastharn* und *M. Mc Elligott* (1956), von *R. V. Brooks u. Mitarb.* (1957) und von *Claude Laroche u. Mitarb.* (1958) zu erwähnen.

Eine angeborene tubuläre Nephropathie fand sich bei zwei Patienten von *H. Bickel u. Mitarb.* (1940), bei den erwachsenen Patienten von *M. D. Milne, S. W. Stanbury* und *A. E. Thomson* (1952) und schließlich bei 5 Patienten von *G. L. Foss, C. B. Berry* und *F. J. Y. Wood* (1956).

β) Was die akuten Nephropathien betrifft, so müssen zwei Spezialfälle Erwähnung finden:

Der eine ist dadurch gekennzeichnet, daß die Diurese nach einer akuten Anurie wieder eintritt; dieser Wiedereintritt kann sehr wohl von einer intensiven Kaliumausscheidung begleitet sein (*M. Derot*, 1954); es ist jedoch sehr selten, daß gleichzeitig ein paralytisches Syndrom auftritt, und wir kennen nur den Fall von *M. Bernreiter* und *E. R. Calovich* (1951).

Der andere Fall kann sich bei peritonealer Dialyse ereignen; *W. J. Kolff* (1950) hielt diesen Fall bei zwei Patienten für vorliegend. Bei einem Kind, das von *W. M. Nicholson* und *W. Spaeth* (1949) untersucht wurde, kann auch eine intestinale Perfusion der auslösende Faktor gewesen sein. Bei Anwendung der künstlichen Niere ist, soweit wir wissen, bisher eine solche Wirkung noch nicht beobachtet worden.

γ) Ein weiteres, relativ seltenes Vorkommnis, das jedoch physiopathologisch von großem Interesse ist, bilden die Ureter-Kolon-Anastomosen.

Wir haben 1956 einen Fall sehr ausführlich geschildert und vier anderen Mitteilungen gegenübergestellt, nämlich denen von *W. C. L. Diffenbach, S. C. Fisck* und *S. B. Gilson* (1950), von *B. Skanse* und *Widen* (1955) und *D. I. Matern* (1954) und endlich von *J. F. Longhlin* (1956).

Bei den Nephropathien ist die wesentliche Ursache der Hypokaliämie, wie bereits gesagt, im allgemeinen in der Unfähigkeit der distalen Tubuluszellen zu suchen, Wasserstoffionen gegen Kationen auszutauschen; daher gehört eine solche Hypokaliämie in den weiteren Bereich einer extrazellulären und hyperchlorämischen Azidose bei alkalischem Harn; hervorzuheben ist, daß häufig eine erhebliche Kalziumelimination hinzutritt. Ein solches Syndrom, bei dem Blutazidose und Harnalkalose mit einer Hypokaliämie einhergehen, muß von vornherein an eine renale Ursache denken lassen.

Der Spezialfall der Ureter-Kolon-Anastomosen hat zu verschiedenen Theorien Anlaß gegeben; man kann sie auf zwei reduzieren:

Schuld ist entweder die unvermeidliche aufsteigende Infektion, die das Nephron schädigt (*Lapides, Legrain*), oder die Darmschleimhaut resorbiert mehr Chlorid als Natrium.

c) Kaliumverluste endokriner Genese

Diese dritte und letzte Art des Kaliumverlustes ist besonders interessant. Man muß sie in ihrem weitesten Sinne auffassen; der Kliniker sollte folgende Möglichkeiten in Betracht ziehen:

α) Das Syndrom von *Cohn* oder der primäre Aldosteronismus muß an die Spitze gesetzt werden, sowohl wegen seiner großen diagnostischen Bedeutung als auch wegen der Berühmtheit, die es sehr bald erlangte. Begnügen wir uns damit, die wesentlichen Fakten, die inzwischen als klassisch gelten können, zu wiederholen.

— Anfallsweises Auftreten von Asthenie, das bis zu vorübergehenden Lähmungen führen kann,
— Tetaniesymptome verschiedenen Grades,
— hoher Blutdruck ohne Ödeme bei Beschwerdefreiheit,
— Polyurie, nächtliche Pollakisurie und zusätzlich Polydipsie,
— metabolische Alkalose im Serum mit Hypernatriämie, Normokalzämie und Hypokaliämie,
— Harnalkalose mit Hyperkaliurie und mit einer Hyposthenurie, die durch das Hypophysenhinterlappenhormon nicht zu beeinflussen ist.

— bei längerem Bestehen kommt eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion eventuell noch hinzu.

Diese Symptomatologie ist zwar bereits diagnostisch beweiskräftig, bedarf jedoch noch weiterer Bestätigung, und zwar durch Untersuchung der Nebennierenrindenhormone, die bei positivem Befund eine ausschließliche Vermehrung der Aldosteronelimination im Harn ergibt, und durch die Untersuchung auf einen Nebennierenrindentumor, die im positiven Falle ein Rindenadenom in der Zona fascicularis finden läßt.

Das Auftreten eines paralytischen Syndroms bei primärem Aldosteronismus ist beschrieben worden von *S. M. Evans* und *M. D. Milne* (1954), von *T. M. Chalmen u. Mitarb.* (1956), von *G. H. Campbell u. Mitarb.* (1956), von *A. J. Hellem* (1956) und von *J. S. Hewlett u. Mitarb.* (1957) in 2 Fällen, von *R. V. Brooks u. Mitarb.* (1957), von *B. Skanse u. Mitarb. (1957)*, von *M. G. Crane u. Mitarb.* (1958) und schließlich von *F. Siguier u. Mitarb.* (1958), die den ersten Fall aus Frankreich mitteilten. In einer ersten Publikation über einen unserer Kranken hatten wir zwar schon die Möglichkeit einer solchen Ätiologie in Erwägung gezogen. Der Fall erwies sich jedoch in der Folge als so kompliziert, daß wir uns nicht für berechtigt hielten, Schlußfolgerungen zu ziehen, obwohl eine chirurgische Exploration der Nebennieren und der Hufeisennieren vorgenommen wurde. Selbst in einer demnächst erscheinenden diesbezüglichen Publikation sind wir dazu noch nicht in der Lage.

Es erscheint uns überflüssig, die heute wohlbekannte physiopathologische Bedeutung des Aldosterons darzustellen, das die Austauschvorgänge von Natrium- und Kaliumionen in den distalen Tubuli regelt. Vermehrte Aldosteronausschüttung bewirkt eine Natriumretention, die ihrerseits eine kompensatorische Freisetzung von intrazellulärem Kalium nach sich zieht; dieses wird dann durch die Niere ausgeschieden.

Hervorzuheben ist, daß beim primären Aldosteronismus trotz der Natriumretention Ödeme und Oligurie fehlen; dieses Verhalten ist der Ausdruck dafür, daß entweder das antidiuretische Hormon des Hypophysenhinterlappens inaktiviert wird, oder die Tubuluszellen gegen das Hormon desensibilisiert werden. Dieses einfache pathogenetische Schema müßte allerdings nach Ansicht mancher Autoren durch einen weiteren, bisher noch nicht isolierten Faktor ergänzt werden, der die Natriumausscheidung direkt steuert.

Auf jeden Fall scheint die Stellung der vermehrten Kaliumausscheidung im Rahmen dieses Syndroms endgültig gesichert zu sein.

Man darf sich nicht mit der Feststellung des primären Aldosteronismus begnügen, sondern muß untersuchen, ob der Organismus infolge Überdosierung mit Mineralokortikosteroiden überschwemmt ist. Praktisch handelt es sich dabei um das Azetat des Desoxycorticosterons (DOCA), das nicht mehr als ein natürliches Hormon angesehen werden darf, sondern als ein synthetisches Mimetikum des Aldosterons; dabei erstreckt sich der mimetische Effekt vor allem auf die vermehrte Kaliumausscheidung. Die Lähmungen, bei denen man an eine ursächliche Beteiligung des DOCA denken muß, findet man im allgemeinen bei *Addison*kranken, die mit DOCA behandelt wurden. *G. W. Thorn, S. S. Dorance* und *E. Day* (1942) stellten bei 158 derartigen Kranken in 2% der Fälle Lähmungen in Verbindung mit Hypokaliämie fest; die Anwendung von Kalium erwies sich dabei als therapeutisch und prophylaktisch wertvoll.

β) Ein solcher mimetischer Effekt kann sogar bei übermäßiger Aufnahme von Lakritzenextrakt auftreten, so daß es zu Lähmungen kommt, wie in dem Falle von *F. E. de Cayley* (1950), in den 12 Fällen von *K. H. Heard u. Mitarb.* (1950) und in den 2 Fällen von *J. A. Strong* (1951). Es ist noch zu ergänzen, daß der Lakritzenextrakt in allen Fällen bei der Behandlung einer Lungentuberkulose zusammen mit PAS verabfolgt wurde.

Bei unserem Falle, dessen Klärung noch nicht abgeschlossen ist und der sich schon jetzt als äußerst verwickelt erwiesen hat, spielt eine monatelange Einnahme von Lakritzenextrakt ebenfalls eine Rolle; dadurch erhöhen sich die Schwierigkeiten der Analyse weiterhin.

γ) Zum Abschlusse des Kapitels über die gesteigerte Kaliumelimination, bei der ein endokriner Faktor im Spiele ist, müssen wir noch einige weitere Ursachen anführen, die sehr unterschiedlicher Natur sind:

Das Auftreten einer Lähmung in Verbindung mit Hypokaliämie während der Behandlung einer diabetischen Azidose wurde 1946 von *J. W. Holler* mitgeteilt; zahlreiche Bestätigungen erfolgten späterhin, und zwar von *W. M. Nicholson* und *N. S. Branning* (1947), *M. Frenkel u. Mitarb.* (1947), *P. E. Tuynman* und *S. K. Wilhem* (1948), *C. S. Logsdon* und *T. H. McGavack* (1948), *W. M. Nicholson* und *W. Spaeth* (1949), *F. I. Stephens* (1949), *H. E. Martin u. Mitarb.* (1950) und *P. Boulet u. Mitarb.* (1952).

Erinnern wir uns daran, daß im Verlaufe einer diabetischen Azidose und ihrer Behandlung die Hypokaliämie durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren zustande kommt:

— Ein Teil der vermehrten Kaliumausscheidung kommt auf das Konto der diabetischen Polyurie,

— die Azidoketose steigert diese Ausscheidung, indem die Ketokörper (Säureradikale) bei ihrer Ausscheidung Kationen binden,

— die Anorexie und das Erbrechen reduzieren die Zufuhr von Kalium mit der Nahrung, und

— schließlich vermehrt die Behandlung der Ausscheidung mit dem Urin durch die Rehydratation, und infolge der Insulin- und Glukosewirkung findet eine Verlagerung von Kalium aus dem Serum in die Zellen statt.

Lähmungsfälle im Zusammenhang mit Hypokaliämie im Verlaufe der Behandlung gewisser Fettsuchtformen wurden von *C. Grossmann* (1949), *von Prader* und *Zellweger* beschrieben; diese Beobachtungen scheinen sich jedem Erklärungsversuch zu widersetzen.

Mit diesem Diskussionsmaterial schließen wir die Aufzählung; sie umfaßt die verschiedenen Entstehungsarten der Hypokaliämie durch gesteigerte Kaliumausscheidung, die unter Umständen von Lähmungen begleitet sind, und ist sicher nicht vollständig. Hier ist noch kurz ein ganz konträres Gebiet zu streifen, das allerdings keine große praktische Bedeutung hat.

II. Lähmungen bei Hypokaliämie infolge Transmineralisation (Periodische familiäre Lähmung vom Typ *Westphal*, 1895)

Was die Klinik anbelangt, können wir uns sehr kurz fassen, denn das Bild der Lähmungen ist klassisch und entspricht vollkommen der Symptomatologie, die wir beschrieben haben; insbesondere stößt man häufig auf die drei fördernden Faktoren. Interessanter ist die serologische und biologische Analyse, so wie wir sie in zwei eingehend untersuchten Fällen durchführen konnten; die Lähmungen ließen sich dabei sogar experimentell reproduzieren. Auf Grund dieses Befund-

materials und an Hand des Schrifttums glauben wir folgende Thesen aufstellen zu können:

Daß während des Lähmungsanfalles eine Hypokaliämie besteht, ist eine erwiesene Tatsache. Auch die therapeutische Wirkung einer Kaliumanwendung steht außer Frage.

Die Hypokaliämie ist hier nicht Ausdruck einer vermehrten Kaliumausscheidung, sondern Ausdruck einer Verlagerung von extrazellulärem Kalium in die Zellen.

Diese Verlagerung betrifft nicht alle Zellen gleichmäßig. Die roten Blutkörperchen zum Beispiel sind überhaupt nicht betroffen, die Muskelfasern dagegen während des Anfalles in ausgesprochenem Maße (bis zu 40%); der Beweis ließ sich durch Untersuchungen an bioptischem Material sowie durch Vergleichsmethoden des Blutkaliums in arteriellen und venösen Gliedmaßensegmenten erbringen.

Worin liegt nun die Ursache dieser massiven Kaliumverlagerung ins Gewebe? Hier liegen bis jetzt nur Hypothesen vor wie zum Beispiel die folgende:

1. Die Membranpermeabilität für Kalium sei gesteigert (*K. L. Zierler* und *R. Andres*, 1956); zur Zeit sind kaum Beweise dafür vorhanden.

2. Der Kohlenhydratstoffwechsel sei gestört; hierfür sprechen mehrere Argumente:

— die Lähmungen entstehen während des Kohlenhydrataufbaus,
  die Glykogenese verarmt den extrazellulären Raum an Kalium (und an anorganischen Phosphaten); dies ist durch die Synthese von Glykogen und durch dessen Speicherung in der Leber und dem Muskel begründet,

— vielleicht muß man in solchen Fällen die Hypokaliämie entweder auf eine qualitative Störung der Glykogenese oder auf eine übermäßige Speicherung von Kohlenhydraten zurückführen.

3. Die Bedeutung eines endokrinen Faktors, der die Kohlenhydrat- und Stoffwechselstörungen aufrechterhält.

Wie andere Autoren haben auch wir Untersuchungen in dieser Richtung aufgenommen; das besondere Augenmerk gilt dabei dem Hyperinsulinismus, der Störung der Nebennierenrindentätigkeit (Mineralo- und Glukokortikosteroide, Androgene) und schließlich dem Hyperthyreoidismus.

Wir beginnen mit dem Hyperthyreoidismus. Entsprechende Beobachtungen sind nichts Neues, denn bereits 1902 berichtete *Rosenfeld* von dem ersten Fall einer periodischen Lähmung bei Kropfexophthalmus. Die Zahl solcher Fälle ist schnell angewachsen, und wir müssen daher wohl einen thyreotischen Faktor annehmen, jedoch ist das letzten Endes nur eine Hypothese. Wir wollen daher nicht näher darauf eingehen.

B. Lähmungen bei Hyperkaliämie

Die Kenntnis von der Toxizität eines Kaliumüberschusses reicht zwar schon weit zurück (*Ringer*, 1883, und *Blacke* sogar 1839), in der Klinik hat sie sich aber im wesentlichen nur auf dem Gebiet der Herz- und Kreislauferkrankungen ausgewirkt. Das erste neurologische Symptom, das man beschrieb, bezog sich auf den Bereich der sensiblen Nerven; 1934 (im selben Jahre also, in dem bei einer periodischen Lähmung vom Typ *Westphal* eine Hypokaliämie gefunden wurde), berichtete *F. Arden*, daß die Einnahme von Kaliumchlorid an allen vier Gliedmaßen Parästhesien hervorrufen könne, die für mehrere Stunden bestehen bleiben; diese Beobachtung wurde 8 Jahre später von *N. M. Keith*, *A. E. Osterberg* und *H. B. Bruchell* bestätigt.

Erst 1943 veröffentlichten *C. A. Finch* und *T. F. Marchand* die zwei ersten Fälle von Lähmungen; sie gingen allerdings tödlich aus, weil man sie der damals allein bekannten Hypokaliämie zuschrieb und infolgedessen mit Kaliumzufuhr behandelte, ohne vorher den Serumkaliumspiegel zu bestimmen. 1946 gab *C. A. Finch* mit *G. Sawyer* u. *J. N. Flynn* die erste Beschreibung von Lähmungen in Zusammenhang mit Hyperkaliämie.

Eine Bestätigung dieser Erkenntnisse brachten die Arbeiten von *W. J. Kolff* (1950), *R. A. Mc Naughton* und *H. B. Burchell* (1951), *G. M. Ball u. Mitarb.* (1953), *Richardson* und *Sibley* (1953), *L. J. Marks* und *E. Feit* (1953), *J. Fiddick* und *S. Oleesky* (1953), *F. D. Bedford* (1954), *P. Mollaret*, *M. Goulon* und *M. Tournilhac* (1958); die erste große Zusammenfassung ist auch in der Dissertation von *M. Tournilhac* niedergelegt.

Eine besondere Form stellt die Adynamia episodica hereditaria dar, eine familiäre, periodisch auftretende Lähmung im Zusammenhang mit Hyperkaliämie, die von *I. Gamstorp* (1958) als selbständiges Krankheitsbild dargestellt wurde; in Frankreich wurde sie im folgenden Jahre von *M. Kaplan*, *P. Staub*, *R. Grumbach* und *B. Aymard* ebenfalls beschrieben.

Was den generellen Mechanismus der Hyperkaliämie anbelangt, so müssen wir analog zur Hypokaliämie eine Hyperkaliämie durch Retention von einer solchen durch Verschiebung des Zellkaliums in den extrazellulären Raum unterscheiden. Während nämlich der Kaliummangel infolge kaliumarmer Ernährung bei der Hypokaliämie kaum jemals eine wesentliche Rolle spielt, so kann dagegen eine übermäßige medikamentöse Kaliumverabfolgung durchaus eine Hyperkaliämie herbeiführen; ein solches Risiko besteht bei bestimmten Medikamenten, die zur Zeit eine breite Anwendung finden.

Wir wollen auch hier versuchen, zunächst ein allgemeines Syndrom der Lähmungen bei Hyperkaliämie herauszustellen, und zwar mit einem zweifachen Ziel: einerseits wollen wir die prinzipiellen Analogien gegenüber dem ersten Syndrom hervorheben, andererseits einige wesentliche Unterschiede aufzeigen. Aber auch hier muß der Kliniker vor allem eine allgemeine Untersuchung des Kranken vornehmen, um auf diese Weise eine Grundkrankheit aufzudecken, die schon also solche zur Hyperkaliämie führen kann. Außerdem soll vor Beginn der Therapie ein Ekg und eine Wasser- und Elektrolytbilanz gemacht werden.

Syndrom der Lähmungen bei Hyperkaliämie

I. Schlüsse, die man aus dem Auftreten der Lähmung ziehen kann.

Die Lähmung tritt z. B. auf nach

— einer Erschöpfung infolge starker Muskeltätigkeit,
— einem interkurrenten Infekt,
— einer Oligurie, besonders nach Kreislaufschwäche,
— einer Nahrungskarenz und
— vor allem nach einer übermäßigen Kaliumzufuhr, meist medikamentös.

II. Schlüsse, die man aus den Prodromalsymptomen ziehen kann.

Die Podromalsymptome im Bereich der sensiblen Nerven

stellen eine Art wahres Alarmsignal dar; deshalb ist ihre Häufigkeit und ihr diagnostischer Wert von besonderer Bedeutung *(Keith)*. Im wesentlichen handelt es sich um Dysästhesien wie Ameisenlaufen, Nadelstich- und Verbrennungsgefühl. Sie können sich an allen vier Extremitäten finden (die Verbrennungsdysästhesien kommen besonders an den Fußsohlen vor); der diagnostisch wichtigste Sitz sind jedoch Zunge und Lippen; diese Dysästhesien können von einer gewissen Hyperästhesie begleitet sein, die z. B. dann auftritt, wenn die Gliedmaßen bewegt werden.

Im Gegensatz dazu haben Muskelasthenie oder Krämpfe nur geringe diagnostische Bedeutung; in einigen besonderen Fällen allerdings können die Krämpfe vom *Chvostek*schen oder *Trousseau*schen Phänomen begleitet sein. Die Dauer dieser Prodromalsymptome hängt von der Plötzlichkeit ab, mit der sich der Blutkaliumspiegel erhöht, und kann einige Stunden, mehrere Tage oder gar Wochen betragen.

III. Schlüsse, die man aus den Lähmungssymptomen ziehen kann.

Topographisch bietet die Lähmung gewöhnlich das Bild einer aufsteigenden Tetraplegie, und zwar einer Tetraplegie, die höher aufsteigt und weiter um sich greift als bei der Hypokaliämie; außerdem erfolgt der Befall eines Gliedes häufiger zuerst distal und schreitet dann proximal fort.

Öfter als bei der Hypokaliämie sind Rumpf und Hals befallen; damit ist die Gefahr einer Atemstörung gegeben.

Die Beteiligung der Schädelnerven ist ebenfalls häufiger als bei der Hypokaliämie; daher sind meist die Sprache, der Schluck- und sogar der Kauakt beeinflußt. Die Augenmuskeln bleiben dagegen fast stets intakt.

Typisch ist ferner die Tendenz zu symmetrischem Befall.

In qualitativer Hinsicht handelt es sich um eine schlaffe Lähmung, die eine Hypotonie verursacht:

- die Sehnenreflexe sind erloschen, seltener abgeschwächt,
- die idiomuskuläre Kontraktilität ist, soweit wir es beobachtet haben, auffallend gut erhalten, mitunter sogar gesteigert, wie dies auch G. M. *Bull u. seine Mitarb.* (1953) mitgeteilt haben.

IV. Weitere diagnostisch wichtige Gesichtspunke.

Was die Sensibilität anbelangt, so ist vor allem die Konstanz der subjektiven Störungen gegenüber dem Wechsel objektiver Störungen hervorzuheben. Dysästhesien treten regelmäßig auf, und ihr Vorkommen im sensiblen Bereich des Trigeminus ist ein wertvoller Hinweis. Bei der Untersuchung sollte man nach einem Verlust der Tiefensensibilität (Vibrations- und Lagesinn) fahnden; ein generelles Befallensein ist nicht ausgeschlossen; in dem Falle von G. M. *Bull* waren beide unteren Gliedmaßen betroffen.

Halten wir fest, daß sensorische und psychische Störungen grundsätzlich fehlen, während sie bei der Hypokaliämie zumindest hie und da anzutreffen sind.

Mitunter sind auch Verdauungsstörungen (Erbrechen, Meteorismus), Kreislaufstörungen (Tachykardie, Arrhythmie) beschrieben worden; sie haben keinerlei differentialdiagnostische Bedeutung.

Fieber fehlt auch hier, soweit keine Komplikationen vorliegen.

Damit dürfte das Syndrom der Lähmungen bei Hyperkaliämie vom klinischen Standpunkt aus hinreichend beleuchtet sein.

Das ausschlaggebende Beweismaterial kann auch hier nur das Labor bringen.

V. Schlüsse, die man aus den Laboratoriumsbefunden ziehen kann.

Die Kaliumbestimmung im Serum stellt ohne Zweifel die entscheidende Maßnahme dar. Allerdings muß der Vorbehalt gemacht werden, daß keine Proportionalität besteht zwischen der Schwere der Erkrankung und der Erhöhung des Serumkaliumspiegels; auf die möglichen Veränderungen des intrazellulären Kaliums brauchen wir hier nicht mehr einzugehen. In der Regel wird die Hyperkaliämie von einer deutlichen Hyponatriämie und einer metabolischen Azidose begleitet; eine Ausnahme bildet die familiäre Form.

Fast ebenso wichtig kann das Ekg sein, das auch hier bereits vor dem Auftreten der Lähmung Veränderungen aufweist; sie bestehen in folgenden klassischen Veränderungen:

- Auftreten einer T-„Zacke",
- Verlängerung nicht nur von QT, sondern auch von PR,
- Abflachung von ST.

Die Elektrodiagnostik ist von sekundärer Bedeutung. Dasselbe gilt für die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis.

Zum Abschluß sollen die diagnostisch wichtigen Gesichtspunkte im Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf abgehandelt werden.

VI. Schlüsse, die man aus dem Krankheitsverlauf ziehen kann.

Bleibt die Lähmung unbehandelt — was eigentlich nicht mehr vorkommen sollte —, so nimmt die Krankheit eine rasche Wendung zum Schlimmen; manche angelsächsische Autoren verwenden dafür den Begriff des „*Landry*schen Syndroms". Für diesen ernsten Verlauf gibt es zwei Ursachen:

Die erste ist die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber der Hyperkaliämie, die nach aufeinanderfolgenden Stadien von Tachykardie, Tachy-Arrhythmie und Bradykardie einen diastolischen Herzstillstand zur Folge hat. Dieser Herztod bedroht den Patienten ständig, schon während des Prodromalstadiums, ja sogar schon vorher. Man fragt sich, ob nicht die auffallende Seltenheit von Lähmungen im Zusammenhang mit Hyperkaliämie dadurch zu erklären ist, daß die Mehrzahl der Kranken bereits vor Auftreten der Lähmung einen Herztod erleidet.

Der zweite Grund liegt darin, daß in Fällen, wo das Myokard nicht versagt, die Möglichkeit einer Atemlähmung besteht; sie ist nicht nur als solche zu fürchten, sondern sie steigert außerdem die Hyperkaliämie, denn jede Hypoxie hat einen Austritt von Kalium aus der Zelle zur Folge.

Wird die Lähmung behandelt — und zwar dringlich —, so ist es überraschend, wie schnell es zu einer Besserung kommt; man sieht die Lähmung innerhalb von Stunden zurückgehen, die Sehnenreflexe wieder auftreten, die Dysästhesien umschriebener werden und verschwinden. Gewisse Störungen der Tiefensensibilität oder eine gewisse Asthenie, die noch während einer Woche fortbestehen können, beeinträchtigen die Heilung nicht.

Es ist noch nachzutragen, daß zwischen der klinischen Besserung und der Normalisierung des Serumkaliumspiegels keine Proportionalität besteht; wohl wird aber häufig eine Diskrepanz beobachtet. Sie ist darauf zurückzuführen, daß die Wiederherstellung des Gleichgewichtes zwischen extra- und intrazellulärem Raum eine bestimmte Zeit erfordert.

Die Möglichkeit von Rückfällen wie die Prognose überhaupt hängen natürlich vom Grundleiden ab.

Die Ätiologie der Hyperkaliämien

Die Zahl der in Betracht kommenden Ursachen ist bedeutend geringer als bei der Hypokaliämie. Den Fall der familiären Erkrankung und seinen Mechanismus der Transmineralisation besprechen wir erst am Schluß. Im Vordergrund steht die Retention, wobei wir die echte Intoxikation (übermäßige Kaliumzufuhr bei einem gesunden Individuum) außer Betracht lassen. Demnach wären nur zwei Arten der Pathogenese zu untersuchen: eine Nebennierenrindeninsuffizienz oder eine Nephropathie mit Oligurie oder Anurie.

I. Hyperkaliämie infolge von Retention

a) Retention infolge von Nebennierenrindeninsuffizienz

Wenn wir von den Befunden absehen, die *Langlois* am nebennierenrindenlosen Tier erhob, und von den Schlußfolgerungen *E. Sergents* (1923), so gehen die ersten Berichte über Lähmungen bei *Addison*kranken zurück auf den amerikanischen Fall von *L. Marks* und *E. Feit* (1953), auf den englischen Fall von G. M. *Bull, A. B. Carter* und K. G. *lowe* (1953), auf den kanadischen Fall von G. O. *Richardson* und *J. C. Sibley* (1953) und auf den französischen Fall von *P. Mollaret,* M. *Goulon* und *M. Tournilhac* (1958).

In diesen vier Fällen findet sich das typische, bereits besprochene paralytische Syndrom, und man kann feststellen, daß das Auftreten der Lähmung deutlich mit einer paroxysmalen Verschlechterung der Nebennierenrindeninsuffizienz zusammenfällt.

Es ist bekannt, daß beim nichtbehandelten *Addison*kranken eine generelle Kaliumretention vorliegt (Hypokaliurie, Hyperkaliämie und schließlich Hyperkalizystie mit vermehrter Zellhydratation), begleitet von einer Hypochlorämie, einer Hyponatriämie und einer Dehydratation des extrazellulären Raumes. Es ist weiter bekannt, daß die auslösende Ursache ein Mangel an Mineralokortikosteroiden ist. Schließlich weiß man, daß die Schwere der Krankheit und der Grad der Hyponatriämie und der Hyperkaliämie einander exakt proportional sind. Unter diesen Umständen erscheint es auf den ersten Blick paradox, daß bei der *Addison*schen Krankheit nicht häufiger Lähmungen vorkommen; dafür lassen sich jedoch mehrere Erklärungen geben:

- Wirkung von Erbrechen und Diarrhoe,
- relativ geringe Erhöhung des Serumkaliumspiegels,
- die bremsende Wirkung der partiellen Verlagerung des Serumkaliums in die Zellen, wodurch das brüske Entstehen einer Hyperkaliämie verhindert wird, das aber auch gleichzeitig erklärt, warum doch gelegentlich Lähmungen auftreten: sie sind auf die starke Empfindlichkeit der *Addison*kranken gegenüber jeder Kaliumüberladung zurückzuführen; eine weitere Beobachtung aus dem Hôpital *Claude-Bernard,* nämlich die von *A. Laporte,* M. *Goulon, J. N. Mercier* und *P. Leborgne* (1958) war in dieser Hinsicht besonders beweiskräftig.

Es muß also stets systematisch nach einer Nebennierenrindeninsuffizienz gesucht werden, ganz besonders aber nach einer *Addison*schen Krankheit, um so mehr, als das paralytische Syndrom der Anlaß zur Entdeckung einer bisher verkannten *Addison*schen Krankheit sein kann, wie bei einem Patienten von *P. Mollaret, M. Goulon* und *M. Tournilhac,* bei dem die Melanodermie erst nach dem Abklingen der Lähmungen und nach einer Behandlung mit DOCA auftrat.

b) Renale Retention

Die Häufiigkeit und die Bedeutung der Kaliumretention bei Niereninsuffizienz steht seit 20 Jahren fest. Die Retention hat eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels zur Folge, zu der dann auch eine Freisetzung intrazellulären Kaliums beiträgt.

Eine solche Hyperkaliämie gewinnt aber so lange keine Bedeutung, wie die Diurese selbst und damit auch die Kaliurese uneingeschränkt sind; praktisch kann man die kritische Grenze auf 500 ml pro die ansetzen. Sinkt die Oligurie tiefer ab oder entsteht gar eine Anurie, so kann das den Ausschlag geben. Hinzu kommt noch die schädliche Rolle einer Azidose, die ebenfalls intrazelluläres Kalium freisetzt — häufig bei Niereninsuffizienzen — und die des Eiweißabbaus; sie ist besonders stark bei zu strenger Diät wirksam.

α) Chronische oder subakute Glomerulonephritiden

Außer den beiden Todesfällen infolge Verkennung der Situation von *C. A. Finch* und *J. F. Marchand* (1943) wollen wir hier nur den Fall von *W. M. Nicholson* und *W. Spaeth* (1949) anführen sowie einen Fall von *J. P. Merill u. Mitarb.* (1950), einen Fall von *Kolff* (1950), einen Fall von *G. M. Bull, A. B. Carter* und *K. G. Lowe* (1953), einen Fall von *G. A. Richardson* und *J. C. Sibley* (1953) und die beiden Fälle von *P. Mollaret,* M. *Goulon* und *M. Tournilhac.*

Es ist leicht einzusehen, daß die Prognose der Lähmungen im Zusammenhang mit Hyperkaliämie infolge Glomerulonephritis häufig sehr ernst ist.

β) Nierentuberkulose

Diese Ätiologie kann im Endstadium der Krankheit eine Rolle spielen, wie in dem Fall Nr. 3 der Kasuistik von G. M. *Bull, A. B. Carter* und K. G. *Lowe* (1953). Besonders bemerkenswert sind Fälle, in denen die Lähmung das Symptom darstellt, das zur Diagnose führt, wie es bei einem 28jährigen Priester der Fall war, der unserem Centre de réanimation unter der Diagnose Poliomyelitis anterior acuta überwiesen wurde.

Die Lähmung war am Vorabend ausgebrochen, und der Kranke starb noch in der Stunde seiner Krankenhausaufnahme. Die sofort nach der Einweisung durchgeführten Untersuchungen ergaben röntgenologisch miliare Granulationen der Lungen (der Patient wußte nichts von einer früheren tuberkulösen Erkrankung), und die Untersuchung des Blutkaliumspiegels — die Ergebnisse erhielten wir erst einige Minuten nach seinem Tode — ließ eine starke Hyperkaliämie erkennen (350 mg bzw. 8,5 mAeq); ferner lag eine metabolische Azidose (pH 7,16 und Gesamtkohlensäure des Plasmas: 9,5 mAeq), eine Hyperchlorämie (3,10 g bzw. 87,3 mAeq) und eine Hyponatriämie (2,80 g bzw. 127,7 mAeq) vor.

Die Autopsie deckte eine beidseitige Nierentuberkulose auf (große Nieren voll käsigen Eiters mit reichlich Tuberkelbazillen), miliare Streuung in den Lungen, in der Leber und in der Milz. Im Gegensatz dazu wiesen die Nebennieren nur minimale tuberkulöse Veränderungen auf, und die Meningen waren ebenso wenig wie das ZNS befallen (Untersuchungen an Serienschnitten).

γ) Interstitielle Nephritiden

Wir wollen hier nur auf die Rolle hinweisen, die eine sekundäre interstitielle Nephritis bei einem Nierensteinleiden oder einer chronischen Blasenentleerungsstörung spielen kann. Ein Nierensteinleiden war ursächlich beteiligt bei einem Patienten von *R. A. Mc Naughton* und *H. B. Burdell* (1951). Ein Prostataadenom war verantwortlich bei dem siebenten Patienten der Kasuistik von *J. P. Merill u. Mitarb.* (1950) und bei dem Kranken von *J. Fiddick* und *S. Oleesky* (1953). Ein Kolonkarzinom des Uterus, das sich auf die Ureteren ausgedehnt hatte, konnte bei der Patientin von *Mc G. Harvey* (1948) als auslösender Faktor erkannt werden.

δ) Zystenniere

In dem sehr interessanten Fall von *Kolff* wurde ein Kranker mit Zystenniere durch peritoneale Dialyse behandelt; danach wurde ihm eine eiweißarme Diät mit Natriumbikarbonat verordnet. Infolge eines Mißverständnisses vermied er jede Kaliumzufuhr mit der Nahrung; gleichzeitig mit einem Sturz des Serumkaliumspiegels auf 30 mg (0,75 mAeq) zeigten sich Lähmungen. Eine massive Kaliumzufuhr beseitigte die Lähmungen und normalisierte das Serumkalium. Unglücklicherweise setzte der Kranke die Kaliumchloridzufuhr fort; 48 Stunden später traten von neuem Lähmungen auf, besonders im Fazialisbereich, und der Patient starb. Das Serumkalium hatte den beträchtlichen Wert von 448 mg (11,2 mAeq) erreicht.

ε) Akute Nephropathien

Die mitunter erhebliche Hyperkaliämie führt im allgemeinen nur Parästhesien herbei, gelegentlich aber auch ein Erlöschen der Sehnenreflexe (*M. Derot u. Mitarb.*, 1953).

Wir kennen nur einen einzigen Fall eines paralytischen Syndroms, der hier einzureihen wäre, nämlich den zweiten Patienten aus der schon zitierten Darstellung von *J. P. Merill u. Mitarb.* (1950), bei dem die Hyperkaliämie 9,5 mAeq erreichte; hinzuzufügen wäre noch, daß die mit Oligurie und Hämaturie einhergehende Nierenaffektion einen Tag nach einem Kaiserschnitt, der durch einen Schock kompliziert war, auftrat.

II. Hyperkaliämie infolge übermäßiger Kaliumzufuhr

Hier können wir uns kurz fassen, denn eine übermäßige Kaliumzufuhr spielt nur in disponierten Fällen eine Rolle, gewissermaßen als letzte auslösende Ursache; mehrere solche Beispiele, sogar tödlich verlaufene, haben wir schon angeführt.

Bei den vier Versuchspersonen von *A. Fermann u. Mitarb.* (1951) scheint jedoch die Einnahme von 10 g Kalium in zwei Dosen mit 30 Minuten Intervall zu Krämpfen geführt zu haben. Dasselbe ereignete sich bei dem von *F. D. Bedford* (1954) beobachteten Fall, bei dem nach irrtümlicher Einnahme von 20 g Kaliumzitrat Lähmungen der Beine und der Oberschenkel auftreten. Nach einer Transfusion von Blutkonserven, die immer sehr kaliumhaltig sind, beobachtete *Kulmayer* eine schlaffe Extremitätenlähmung und eine Beeinträchtigung der Atmung.

Diese wenigen Fälle, bei denen ein Zuviel an Kalium der einzige Faktor gewesen sein dürfte, sind besonders geeignet, die Bedeutung des Kaliumions zu unterstreichen, denn hier haben wir allen Anlaß, von Lähmungen „infolge" und nicht „im Zusammenhang mit" Hyperkaliämie zu sprechen.

III. Hyperkaliämie infolge Transmineralisation

(Adynamia episodica hereditaria nach *I. Gamstorp,* 1956)

Diese zweite Form der periodischen familiären Lähmung wurde 1956 von *I. Gamstorp* bei der Untersuchung zweier Familien als eigenes Krankheitsbild beschrieben. Die eine Familie war seit 1902 von *Kulneff* beobachtet worden, der damals die Bezeichnung Myatonia periodica vorgeschlagen hatte. 1957 publizierten *M. Kaplan u. seine Mitarb.* den Fall einer französischen Familie, bei der 13 Mitglieder betroffen waren.

Auf das klinische Bild brauchen wir nicht einzugehen, denn die Anfälle entsprechen ziemlich genau denen der *Westphal*schen Krankheit; sie setzen plötzlich ein, es gehen aber typische Extremitäten- und Gesichtsdysästhesien voraus. Charakteristisch ist, daß sich die Lähmungen meist innerhalb einer Stunde, mitunter aber auch erst in 24 Stunden spontan zurückbilden. In den anfallsfreien Intervallen ist der Befund vollkommen negativ. Die Krankheit beginnt meistens im Kindesalter, häufig zwischen 5 und 10 Jahren; während der Pubertät zeigt sie eine Tendenz zur Exazerbation, und nach den dreißiger Jahren besteht eine Neigung zur Besserung. Tritt die Krankheit familiär auf, so ist dies ein diagnostisch wichtiger Hinweis. Die Übertragung erfolgt wahrscheinlich in dominantem Erbgang.

Die Umstände sind wesentlich, die den Anfall hervorrufen, nämlich Nahrungskarenz und Ruhe, und zwar besonders die Ruhe im Anschluß an starke Muskeltätigkeit. Kann der Patient die Muskeltätigkeit wieder aufnehmen, so schwächt das die Lähmungen ab oder verzögert ihren Eintritt. Die Lähmung wird von einer Hyperkaliämie begleitet, die weder auf eine Retention zurückzuführen ist noch auf eine übermäßige exogene Kaliumzufuhr, sondern lediglich auf die Verschiebung des Zellkaliums in den extrazellulären Raum. Dabei werden weder Azidose noch Hypo- oder Hypernatriämie beobachtet.

Die Verabfolgung von Kalium (1—3 g) kann die Krise auslösen; intravenöse Applikation von Glukose oder von Kalzium hat eine gegenteilige Wirkung, was sich gut mit der Genese einer Transmineralisation in Einklang bringen läßt. Darüber hinaus liefert diese Art von Hyperkaliämie, bei der die Transmineralisation der einzige auslösende Faktor zu sein scheint, einen neuen Beweis dafür, welche ausschlaggebende Rolle ein Zuviel an Plasmakalium spielt.

Schließlich erhalten wir wichtige diagnostische Gesichtspunkte mit Hilfe der Elektrodiagnostik. Während sich bei dem Kranken von *M. Kaplan* lediglich ergab, daß die Nerven und Muskeln während der Krise nicht ansprachen, lieferte die Elektromyographie bei den Patienten, die *P. Buchtal, L. Engbaek* und *I. Gamstorp* (1958) untersucht hatten, brauchbare Ergebnisse, die wir nicht im einzelnen wiedergeben wollen; wesentliches Ergebnis war, daß während des Anfalles eine partielle Depolarisation der Zellmembranen stattfindet, die die Muskelfasern teilweise blockiert, teilweise übererregbar macht.

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. Dr. med. P. Mollaret, Hôpital Claude-Bernard, Clinique des Maladies Infectieuses; 10, Avenue Porte d'Aubervilliers; Paris XIXe.

DK 616 - 009.11 : 616.152.32

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Aus der medizinischen Klinik des Kantonsspitals Winterthur-Zürich (Chefarzt: Prof. Dr. med. *F. Wuhrmann*)

Normale, beschleunigte und „pseudonormale“ (verschleierte) Blutkörperchensenkungs-Reaktion beim Herzkranken

von F. WUHRMANN und S. NIGGLI

Zusammenfassung: 1. Die Blutsenkungsreaktion stellt zusammen mit den übrigen klinischen Symptomen für die diagnostische, prognostische und therapeutische Beurteilung jedes Herzkranken eine einfache und wertvolle Hilfe dar.

2. Eine normale Blutsenkung wird vor allem gefunden beim nicht dekompensierten Hypertonieherzen ohne renale Veränderungen, bei der Koronarsklerose ohne Infarzierung, bei der Hypotonie und neurozirkulatorischen Dystonie, beim unkomplizierten Rechtsherzen sowie bei kompensierten Herzfehlern ohne frische Endokarditis.

3. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist beschleunigt und ihr Ausmaß und Persistieren geben Hinweise auf die Akuität, Ausdehnung und Schwere des Prozesses bei den akuten und chronischen Entzündungen des Endokards, des Myokards und des Perikards, ferner bei der frischen Herzmuskelinfarzierung (mit einer Latenzzeit von 24 bis 36 Std.) sowie häufig bei den extrakardialen Komplikationen wie Thrombophlebitis und Lungeninfarzierungen, oft auch bei chronischer Leberstauung. Unter Antikoagulantien erfolgt die Normalisierung einer beschleunigten Blutsenkung, wenn überhaupt, viel langsamer als gewöhnlich.

4. Die „pseudonormale“ oder „verschleierte“ Blutsenkungsreaktion, bei der zahlenmäßig normale 1- und 2-Stundenwerte zur Ablesung kommen, obwohl die gleichzeitige Dysproteinämie und die klinischen Symptome erhöhte Werte erwarten lassen, wird vor allem bei schweren, mit Lebervergrößerung und Polyglobulie einhergehenden hämodynamischen Stauungszuständen sowie beim Schock und Kollaps (cave stummer frischer Herzinfarkt!) festgestellt. Sie läßt sich als solche nur durch periodische Senkungskontrollen im klinischen Verlaufsbild sicherstellen. Bei nicht erklärbaren Blutsenkungswerten von Herzkranken sind zur Beurteilung der Leberfunktionen die ergänzenden Serumlabilitätsproben und die Elektrophorese resp. die Bromsulfaleinprobe anzuwenden.

Summary: 1. In all heart cases, a simple and useful aid can be derived from the sedimentation rate together with the other clinical symptoms for diagnostic, prognostic and therapeutic evaluations.

2. A normal sedimentation rate is found above all in non-compensated hypertonic heart conditions without renal changes, in coronary sclerosis, without infarction, in hypotony and neurocirculatory dystony, in uncomplicated right heart as well as in compensated heart defects without newly occurring endocarditis.

3. The sedimentation rate is sped up and its extent and persistance indicate the acuteness of the condition, the extent and severeness of he process in acute and chronic inflammation of the endocardium, the myocardium and the pericardium, also in recent heart muscle infarctions (with a latent period of 24 to 36 hours), as well as frequently in extracardial complications, such as thrombophlebitis and lung infarctions, also often in chronic liver obstruction. With anticoagulants, normalizing of the elevated sedimentation is accomplished much more slowly than usually, if at all.

4. The "pseudo-normal" or "concealed" sedimentation reaction is found mainly in severe haemodynamic obstructive conditions with liver enlargement and poly-globulia and also in shock and collapse (cave mute recent heart infarct). In this sedimentation reaction, normal 1 and 2 hour values are measured although the simultaneous dysproteinemia and the clinical symptoms lead us to expect higher values. It can only be verified by periodic clinical sedimentation tests. In unexplainable sedimentation values of heart cases, the supplementary serum instability tests and the electrophoresis or the bromosulfalein test should be performed to evaluate the functioning of the liver.

Résumé: 1. La réaction de la sédimentation du sang, associée aux autres symptômes cliniques, constitue une aide simple et précieuse pour l'appréciation diagnostique, pronostique et thérapeutique de tout cardiaque.

2. Une sédimentation normale du sang est trouvée avant tout dans le cas d'un cœur hypertendu non incompensé sans modifications rénales, dans la sclérose coronarienne sans infarcissement, dans l'hypotension et dans la dystonie neurocirculatoire, dans le cas d'un cœur droit non compliqué, de même que dans les affections valvulaires du cœur sans endocardite récente.

3. La vitesse de sédimentation du sang est accélérée et son ampleur et sa persistance donnent des indications sur l'acuité, l'étendue et la gravité du processus dans les inflammations aiguës et chroniques de l'endocarde, du myocarde et du péricarde, de plus dans l'infarcissement récent du myocarde (avec une période latente de 24 à 36 heures), de même que, fréquemment, dans les complications extracardiaques, telles que la thrombophlébite et les infarcissements pulmonaires, souvent aussi dans la stase hépatique chronique. Sous l'effet d'anticoagulants, la normalisation d'une sédimentation sanguine accélérée s'effectue plus lentement que d'habitude, si tant est qu'elle se produise.

4. La réaction de la sédimentation du sang «pseudonormale» ou «camouflée», où des chiffres normaux de 1 et de 2 heures sont enregistrés, bien que la dysprotéinémie simultanée et les symptômes cliniques permettent de s'attendre à des chiffres accrus, se constate surtout dans les états de stase hémodynamiques, concomitants d'hépatomégalie et de polyglobulie, de même que dans le choc et le collapsus (attention à l'infarctus cardiaque récent et non perceptible à l'oreille!). Elle ne peut être confirmée avec certitude comme telle que par des contrôles périodiques de la sédimentation dans le tableau de l'évolution clinique. En présence de chiffres inexplicables de la sédimentation sanguine, il y aura lieu, en vue de l'interprétation des fonctions hépatiques, de recourir complémentairement aux réactions de l'instabilité sérique et à l'électrophorèse ou à la réaction de bromosulfaléine.

Die für jedes Individuum an eigene Grenzen gebundene und je nach der Methode zahlenmäßig verschieden stark ausgeprägte Zunahme der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen ist für die Praxis und Klinik auch heute noch die weitaus wichtigste humorale Untersuchungsmethode des Blutes geblieben. Sie ist vor allem durch die Zunahme des Fibrinogens im Plasma und verschiedener Globulin-Fraktionen im Serum unter entsprechendem Rückgang der Serumalbumine bedingt. Im Einzelfall sind aber strenge quantitative Korrelationen nicht festzustellen. Die Senkungsreaktion stellt so ein wichtiges Kennzeichen der sog. Dysproteinämie dar; es spielen bei ihrem Ausfall aber auch Zahl, Form und Größe der roten Blutkörperchen und ihre von der Globulinzusammensetzung abhängige Ballungsbereitschaft eine wechselnde Rolle (z. B. führt die Verminderung der roten Blutkörperchen zur Beschleunigung und umgekehrt die Vermehrung zur Verlangsamung).

Eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit bedeutet an und für sich noch keine Krankheit, aber sie weist auf Störungen in der Stabilität des Blutplasmas hin, die durch die verschiedensten Krankheitszustände, Stoffwechselstörungen, Eingriffe von außen usw. zustande kommen können. Praktisch von Bedeutung sind periodische Kontrollen der Senkung im Ablauf eines klinischen Verlaufsbildes, wie sie z. B. für die Beurteilung von entzündlichen Prozessen seit Jahrzehnten angewendet werden, ferner beim Verdacht auf ein okkultes Leiden (Such- resp. Triagereaktion).

Bei jedem **Herzkranken,** auch beim vermeintlich Herzkranken, spielt der Ausfall der Blutsenkungsreaktion eine immer noch stark unterschätzte Rolle. Identische kardiale Erscheinungen und Beschwerden müssen diagnostisch, prognostisch und oft auch therapeutisch ganz anders gewertet werden, wenn sie mit einer erhöhten oder mit einer normalen Blutsenkung verlaufen. Wie wir in dieser kurzen Übersicht für die Praxis sehen werden, gilt dies nicht nur für die Herzmuskelinfarzierung, bei der die Reaktion noch am ehesten, aber leider auch nicht überall, als Routinemethode herangezogen wird.

a)

Die Blutsenkungsreaktion wird bei folgenden kardialen Krankheitszuständen in der Regel als nicht erhöht gefunden:

- kompensiertes Hypertonieherz, namentlich bei essentieller Hypertonie oder nicht renalem Hochdruck (erhöhte Senkung weist auf renalen Hochdruck im Zusammenhang mit einer nephrogenen Dysproteinämie hin);
- kompensierte Herzklappenfehler auf angeborener oder erworbener Basis (ohne floride Endokarditis);
- kompensiertes Rechtsherz bei Emphysem, Bronchiektasien, Kyphoskoliose usw. (beachte die durch ein zugrunde liegendes entzündliches Lungenleiden erhöhte Senkung);
- Koronarsklerose ohne Herzmuskelinfarzierung und ohne Koronariitis;
- reine Rhythmusstörungen des Herzens, wie Extrasystolie, Vorhofflimmern, paroxysmale Tachykardie usw., solange stärkere anatomische Veränderungen und Dekompensationserscheinungen oder andere Komplikationen fehlen;
- neurovegetative und psychoneurotische Störungen wie neurozirkulatorische Dystonie, Effort-Syndrom, Soldatenherz und ähnliche Leiden (bei vielen vegetativen Dystonien werden abnorm tiefe individuelle Senkungswerte festgestellt, z. B. 1—3 mm in der 1./2. Stunde; dabei besteht oft gleichzeitig eine Verbreiterung des *Weltmann*-Bandes bis 0,15‰ $CaCl_2$ und ein erhöhter Serumeisenspiegel bei fehlenden Rachen- und Kornealreflexen, d. h. die in der Praxis sehr häufige, harmlose sog. „vegetative Trias" (vgl. *Stiefel u. Mitarb.*).

Die normale Blutsenkung erhält so für die genannten Zustände und Leiden eine größere diagnostische Bedeutung; sie ist, wie bei andern Krankheitsgruppen, unsere einfachste Such- oder Triagereaktion. Diese sind auch für die Gesunderklärung resp. Wiederbelastung von Herzkranken unentbehrlich.

b)

Eine **erhöhte Blutsenkungsreaktion beim Herzkranken** läßt vor allem an folgende Leiden denken:

— Echte zelluläre Entzündungen, wie Endokarditiden, Myokarditiden und Perikarditiden. Je nach der Akuität, der Ausdehnung und der Dauer des entzündlichen Prozesses ist die Beschleunigung verschieden stark ausgeprägt; bei akuten Fällen ist sie besonders durch Fibrinogen- und α_2-Globulin-Zunahme bedingt (schmales *Weltmann*-Band), bei chronischen Entzündungen durch γ-Globulin-Vermehrung (verbreitertes *Weltmann*-Band). Eine erhöhte Senkung wird auch gefunden bei den sog. Kollagenosen wie Sklerodermie, Periarteriitis, Lupus erythematodes, chronische Polyarthritis usw., wobei freilich auch die extrakardialen Lokalisationen ursächlich in Betracht kommen. Bei der Endokarditis oder Sepsis lenta ist die Rückkehr der erhöhten Senkung zur Norm und ihr normales Persistieren über 6—12 Monate eine Conditio sine qua non zur Annahme einer definitiven „Heilung";

— Herzmuskelinfarzierung: Nach einer Anlaufszeit von etwa 12—14 Stunden erhöht sich beim Herzmuskelinfarkt die Senkung auf mittlere bis hohe Werte und normalisiert sich wieder entsprechend der Vernarbung. Bei der Therapie mit Antikoagulantien bleiben die Blutsenkungswerte länger erhöht, oft kommen sie bis zum Absetzen des Antikoagulans überhaupt nicht zur völligen Normalisierung;

— Komplikationen der Herzkrankheit wie Thrombophlebitis, Lungeninfarkt, hypostatische Pneumonien, unter Umständen auch chronische Leberstauung bzw. Stauungszirrhose;

— Myokardose, d. h. Eiweißstoffwechselstörungen am Herzmuskel, die durch ein mit Dysproteinämie einhergehendes Grundleiden ausgelöst werden, wie chronische Hepatitiden, Leberzirrhose, chronische Magen-Darm-Leiden usw.;

— Herzerscheinungen verschlimmernde oder auslösende Grundleiden resp. Zweitkrankheiten entzündlicher Natur wie rheumatisches Fieber, Cholezystitis, Bronchiektasen, aber auch alkoholische Leberzirrhose, Nephrose, Neoplasmen usw.;

— ausgedehnte Arteriosklerose der Gefäße, wobei die Senkung im höheren Alter an und für sich schon die Tendenz zur Beschleunigung hat.

c)

Wenn die Senkung ausnahmsweise bei Leiden, die sonst zu einer Dysproteinämie mit Senkungsbeschleunigung führen (z. B. Bronchopneumonien, Leberzirrhosen) nicht ausschlägt, so liegt ein spezieller, noch nicht geklärter Mecha-

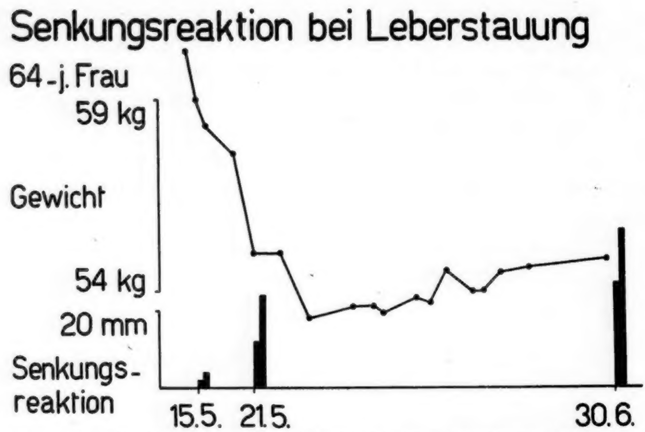


Abb. 1: 64j. Frau, sklerotische Herzmuskelinsuffizienz mit Leberstauung, Beinödemen und Thrombophlebitis am Unterschenkel. 15. 5.: Leber 2 Querfinger über Rippenbogen, druckdolent. Weltmannband bis 0,20‰ $CaCl_2$, Cadmiumreaktion +++, Senkung verschleiert. 30. 6.: Hämodynamische Stauung behoben nach Ausschwemmung von 5,6 l Ödemen. Senkung nun auf 27/41 mm erhöht bei abklingender Thrombophlebitis.

nismus vor: „pseudonormale" resp. verschleierte Senkung*). Die **Dysproteinämie** läßt sich ohne weiteres durch die Serum-Labilitätsreaktionen resp Elektrophorese entlarven. Gewöhnlich liegt eine hämodynamische Stauung, eventuell ein Kollaps vor, bei deren Rückgang die Senkung paradoxerweise ansteigt (vgl. Abb. 1). Anderseits können die meisten Kortikosteroide zu einer echten, oft aber nur vorübergehenden Restitution der Bluteiweiße und zur Normalisierung der Senkung führen. Es ist in der Praxis wichtig, sich in jedem Fall über den Zustand der Leber und der unteren Extremitäten resp. über eine mögliche hämodynamische Stauung Rechenschaft zu geben, bevor man das Resultat einer Senkungsreaktion klinisch bewertet.

Mit hämodynamischen Stauungserscheinungen hängt oft, aber nicht immer, eine **Polyglobulie** zusammen; nach unseren Beobachtungen (s. *Biefer)* zeigen Patienten mit Polyglobulie doppelt so viele abnorm tiefe Senkungen wie solche mit normalen Erythrozytenwerten. Ganz ausgesprochen kommt es bei der Polyzythämie zur krankhaften Verzögerung der Blutsenkung, wie dies übrigens auch in einem Teil der Fälle von Hepatitis epidemica vorkommen kann. Ob hier spezielle Veränderungen des Fibrinogens eine Rolle spielen, muß noch weiter geklärt werden, wie auch die trotz ausgeprägter Dysproteinämie fehlende Senkungsbeschleunigung bei anderen entzündlichen Zuständen und Neubildungen noch einer Aufklärung bedarf.

Einer speziellen Besprechung bedarf noch die chronische Stauungsinduration der Leber bzw. die sog. **Stauungszirrhose.** Dabei gehen die Größe resp. die Palpierbarkeit des Organs dem Grad und der Dauer der Stauung durchaus nicht immer parallel (vgl. auch *Zeh* u. *Keck*); es bestehen auch nicht direkte Zusammenhänge zwischen Leberfunktionsstörungen und anatomischer Leberstruktur.

Je nach dem kardialen Grundleiden, dem Alter des Patienten, der Dauer der Erscheinungen, dem speziellen Zustand des rechten und des linken Herzens und dem aktuellen Kompensationszustand verhalten sich die Senkungswerte recht verschieden. Im allgemeinen zeigt die kardiale Leberstauung, solange periphere Ödeme fehlen, erhöhte Blutsenkungswerte, die „pseudonormal" werden, wenn gleichzeitig erhebliche Beinödeme bestehen. Daneben gibt es immer Fälle, bei denen trotz schwerster Dekompensation mit Ödemen die Senkung stark erhöht ist. Besonders neigen dazu frischere Herzmuskelinfarkte, die dekompensieren, ferner Patienten, die gleichzeitig eine Anämie resp. Hydrämie aufweisen sowie diejenigen Kranken, bei denen die Leberinduration bzw. -zirrhose nicht auf rein kardialem Wege zustande gekommen ist, bei denen vielmehr eine zusätzliche oder überwiegende, z. B. eine seit Jahren dauernde, alkoholische Ätiologie mit im Spiele ist. Die Frage einer qualitativen Veränderung des Fibrinogens bleibt bei diesen Fällen noch offen.

Praktisch ist bei allen chronischen Herzleiden immer wieder zu beachten, daß ein Circulus vitiosus zwischen Herz und Leber zustande kommen kann, indem die gestaute Leber zu einer hepatogenen Dysproteinämie führt, die ihrerseits den Herzmuskel schädigt (Myokardose), was die Stauung wiederum verstärken kann (vgl. Abb. 2). Zur weiteren Abklärung der

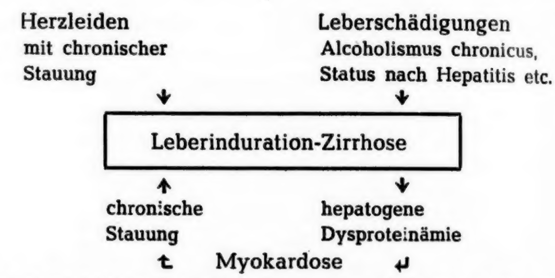


Abb. 2: Zusammenhänge zwischen Leberparenchymschädigungen mit der Leberinduration, Zirrhose und der Myokardose. Beachte den Circulus vitiosus.

Stauungsleber sind hier Leberfunktionsprüfungen unerläßlich; unter ihnen empfehlen sich für die Praxis vor allem auch der Bromsulfalein-Test (vgl. eigene Untersuchungen bei *Ganz*) und die ergänzende *Weltmann*- und Cadmium-Reaktion resp. Elektrophorese.

Niggli konnte schon 1950 an unseren Zürcher Beobachtungen zeigen, daß eine beginnende kardiale Rechtsdekompensation bzw. Leberstauung oft überhaupt nur durch eiweißchemische Untersuchungen, vor allem durch ein verbreitertes *Weltmann*-Band oder durch positive Labilitätsproben bei normalem oder vermindertem Gesamteiweißwert im Serum erfaßt werden kann. Er hat ferner darauf hingewiesen, daß die Letalität derjenigen Herzpatienten, die eine Hypoproteinämie unter 6,5 g% Gesamteiweiß aufweisen, doppelt so hoch ist wie bei normoproteinämischen Herzkranken. Zusätzlich haben wir kürzlich betont, daß ein Gesamtalbuminwert im Serum unter 3,0 g% bei allen Krankheitszuständen, darunter auch Herz-Kreislauf-Kranken, eine sechsmal höhere Immediat-Mortalität erwarten läßt als jene Fälle, deren absoluter Albuminwert über 3,0 g% liegt. Dabei kann als Regel angenommen werden, daß ceteris paribus die Blutsenkung um so höher ausfällt, je tiefer der absolute Albuminwert gefunden wird.

Diese kurze Besprechung der Senkungsreaktion bei Herzleiden unterstreicht die alte Forderung der biochemisch arbeitenden Kliniker, jede Laboratoriumsuntersuchung nur im Rahmen der übrigen klinischen Symptome zu werten.

Schrifttum: Biefer, H.: Diss. Zürich (1955). — Ganz, E.: (Diss. in Vorbereitung). — Hochrein, M. u. Schleicher, J.: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Darmstadt (1959). — Niggli, S.: Cardiologia, 17 (1950), S. 29. — Stiefel, G. E., Sulzer, H. J., Jasiński, B., Märki sen., H. u. Wuhrmann, F.: Schweiz. med. Wschr., 84 (1954), S. 635. — Wuhrmann, F.: Dtsch. med. Wschr., 77 (1952), S. 749. — Wuhrmann, F.: Schweiz. med. Wschr., 89 (1959), S. 343. — Wuhrmann, F. (unter Mitarbeit von S. Niggli): Die Myokardose, B. Schwabe, Basel (1956). — Wuhrmann, F. u. Niggli, S.: Z. Kreisl.-Forsch., 48 (1959), S. 969. — Zeh, E. u. Keck, E.: Medizinische (1958), S. 1662.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. F. Wuhrmann und Dr. med. S. Niggli, Winterthur/Schweiz, Kantonsspital, Med. Klinik.

DK 616.12 - 008 : 612.117.2

*) Die sog. „Schleiersenkung" ist grundsätzlich ein anderes Phänomen, nämlich die schleierartige Zusammenballung der Erythrozyten mit unscharfer Absetzung gegen das Plasma während des Senkungsvorganges; sie kann vor allem bei akuten, besonders auch durch Hämolyse bedingten Anämien mit erhöhten Retikulozytenwerten, sowie bei schweren Dysproteinämien und Paraproteinämien gefunden werden.

SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Aus dem Epidemiologischen Institut der Universität Belgrad (Direktor: Prof. Dr. med. *N. Černozubov*)

Die Verbreitungsmöglichkeiten der infektiösen Hepatitis

von BOZENA MILOJČIĆ

Zusammenfassung: Obwohl das Virus experimentell bisher nur im Stuhl nachgewiesen werden konnte, weisen gewisse praktische Beobachtungen auf die Möglichkeit der Tröpfcheninfektion. Dafür sprechen die häufigen katarrhalischen Erscheinungen der Luftwege und das begrenzte jahreszeitliche Auftreten im Herbst und Winter, gleichzeitig in verschiedenen Orten und Gebieten, insbesonders mit entwickelter Industrie und hohem hygienischem Lebensstandard. Die Präzession, welche nach *de Rudder* die Zivilisationsseuchen charakterisiert, ist bei der infektiösen Hepatitis klar bemerkbar. Diese Erscheinung ist durch die stille Feiung ermöglicht, da die durch die atypischen Infektionen erworbene Massenimmunität die Erwachsenen schützt.

Summary: Although, experimentally, the virus could only be detected in the stool so far, certain practical observations point to the possibility of drop infection. This seems confirmed by the frequent catarrhal symptoms of the respiratory passages and the seasonal appearance in fall and winter simultaneously in various places and areas, especially in areas with developed industry and a high hygienic standard of living. The precession, which characterizes, according to de Rudder, the civilisation epidemics, is distinctly noticeable in infectious hepatitis. This phenomenon is made possible by still immunity (stille Feiung) as the mass immunity, acquired by atypical infections, protects the adults.

Résumé: Bien qu'expérimentalement le virus n'ait pu, à ce jour, être recherché que dans les selles, certaines observations pratiques orientent vers la possibilité d'une infection par gouttelettes. Parlent dans ce sens les nombreux phénomènes catarrhaux des voies respiratoires et l'apparition saisonnière, limitée à l'automne et à l'hiver, simultanément en divers endroits et en différentes régions, en particulier dans celles où l'industrie est développée et le standard hygiénique de la vie très élevé. La précession qui, suivant *de Rudder*, caractérise les épidémies des peuples civilisés, et très nette dans l'hépatite infectieuse. Ce phénomène est dû à l'immunisation occulte, les adultes se trouvant protégés par l'immunité massive acquise par les infections atypiques.

Obwohl in den letzten Dezennien im Studium der infektiösen Hepatitis große Fortschritte aufzuweisen sind und das Vorhandensein vom Virus im Stuhl der Erkrankten experimentell bewiesen wurde, blieben nichtsdestoweniger viele Eigenschaften ungenügend aufgeklärt. Mit Rücksicht auf die stets steigenden Zahl der Erkrankungen in den letzten Jahren wurde **in Jugoslawien die Meldepflicht** eingeführt, und man begann mit der systematischen Erforschung der Verbreitung dieser Infektion. Während die infektiöse Hepatitis sich vor dem Kriege nur sporadisch meldete, zumeist bei jungen Personen, erfaßte sie in der Nachkriegsperiode in starken epidemischen Wellen nicht nur Erwachsene, sondern auch Kinder. Deshalb ist die infektiöse Hepatitis eine der häufigsten Kinderinfektionen und kommt gemäß der Zahl der Erkrankungen gleich nach Morbillen und Pertussis. Die ersten Epidemien wurden während des Krieges in der Armee konstatiert, was vollkommen übereinstimmt mit den seinerzeit festgestellten Eigenschaften des früheren „Kriegsikterus", welcher bis zum heutigen Tage eine Kriegsinfektion von erstrangiger Bedeutung für alle Armeen blieb. In der Nachkriegsperiode melden sich Epidemien fast ausschließlich bei Kindern und nur ausnahmsweise bei erwachsenen Personen, welche unter speziellen Bedingungen leben (z. B. in Arbeitsgemeinschaften, Schulen usw.). Die Gesamtzahl der sporadischen Erkrankungen bei Erwachsenen steigt ständig, ohne jedoch die Form von ausgesprochenen Epidemien anzunehmen. Im Jahre 1957 war die Gesamtmorbidität 6,57 auf 10 000 Einwohner, was 10mal mehr ist als im Jahre 1948.

Die Erkankungswelle, welche Jugoslawien nach dem zweiten Weltkriege erreichte, ist die Fortsetzung der Pandemie, die sich in der Zwischenkriegsperiode in den Industrieländern in West- und Zentraleuropa meldete. Mit Rücksicht, daß Jugoslawien hauptsächlich ein Agrarland ist, zeigte die **Verbreitung der infektiösen Hepatitis** gewisse interessante Eigenschaften. Die ersten Epidemien wie auch die höchste Gesamtmorbidität wurden in Slowenien konstatiert, welches als westlicher Teil des Landes an Mitteleuropa grenzt und demzufolge den „Zivilisationsseuchen" am meisten ausgesetzt ist. Die industrielle Entwicklung ist in Slowenien am stärksten fortgeschritten, so daß die Infektionsmöglichkeiten — bedingt durch dichte Bevölkerungszahl und gute Verkehrsmittel — dort die günstigsten sind. Während die Morbidität in Slowenien im Jahre 1957 17,5 auf 10 000 ausmachte, war dieselbe in Kroatien 9,6, in Serbien 5,3 und im entfernten Crna Gora (Montenegro), industriell nicht entwickelt, nur 0,2. Dasselbe Verhältnis der Höhe der Morbiditätsziffern wurde auch bei größeren Städten und Dorfansiedlungen konstatiert. So wurde im dichtest bewohnten Belgrad 1957 eine Morbidität von 8 auf 10 000 festgestellt, während sich diese in der Provinz durchschnittlich unter 1 bewegte. Die infektiöse Hepatitis ist eine ausgesprochene Stadtkrankheit, d. h. von dicht bewohnten Ansiedlungen, welche sich vom Zentrum nach der Peripherie

verbreitet, was gelegentlich des Studiums der einzelnen Epidemien auch wahrgenommen wurde.

Mit dem ununterbrochenen Steigen der Erkrankungen der letzten Jahre zeigen sich gewisse Änderungen in der Verteilung der Morbidität. Während früher die Opfer hauptsächlich Erwachsene waren, ist die infektiöse Hepatitis gegenwärtig eine „Kinderinfektion". Diese ausgesprochene Präzession, welche nach *de Rudder* die Zivilisationsseuchen charakterisiert, ist mit der Massenimmunität durch stille Feiung bedingt, welche in den dicht bewohnten Ansiedlungen die Erwachsenen schützt. Die höchste Morbidität von 7,2‰ wurde bei Kindern zwischen 5 und 9 Jahren notiert, was eine Folge der ersten Massenexposition gelegentlich des Eintritts in die Schule ist. Kinder bis 5 Jahren hatten eine Morbidität von 1,7, die von 10 bis 14 Jahren 3,4‰. Darnach fällt dieselbe stufenweise und überschreitet bei Erwachsenen über 20 Jahren nicht 0,3‰.

Die **Bedeutung der Exposition** ist am besten bei jenen Vorschulkindern ersichtlich, die in großen Städten Kindergärten besuchen. In dieser Gruppe kam die Präzession am stärksten zum Ausdruck, und die Morbidität erreichte infolge der frühen Exposition 60‰, so daß sie fast 10mal größer war als der Durchschnitt bei den Schulkindern. Im Gegensatz zu diesem Beispiel erkrankten in Dörfern, in welche die Infektion erst eindrang, hauptsächlich Erwachsene und Schulkinder, da die Durchseuchung der Bevölkerung gering war. Die Vorschulkinder erkrankten kaum, da in den Dörfern keine Kindergärten existieren und demzufolge auch keine frühe Aussetzung der Infektion.

Die infektiöse Hepatitis **kam am häufigsten in endemosporadischer Form** vor, mit einzelnen epidemischen Wellen. Diese Welle aus sporadischen Fällen, welche im Grunde genommen eine spezifische Form der Epidemie darstellt, ist charakteristisch für die Verbreitung der Krankheit. Die Epidemien haben zumeist einen tardiven Charakter, dauern monatelang, die Erkrankten sind größtenteils in einzelnen kleineren Wellen gruppiert und gegenseitig mit einer ausgeprägten Verbreitungs-Kontakt-Kette verbunden. In solchen Epidemien, welche zumeist in den Dörfern vorkamen, bewegte sich die Morbidität durchschnittlich zwischen 3% und 14%. Ausnahmsweise wurden auch kleine explosive Epidemien konstatiert, wenn in einer kurzen Zeitspanne von 3 bis 4 Wochen auch bis 45% des exponierten Kollektivs erkrankten.

Das scheinbar sporadische Erscheinen von Erkrankungen ist kompensiert durch eine große Zahl von atypischen Formen der infektiösen Hepatitis, welche in der Umgebung eines jeden ikterischen Kranken vorhanden sind. Das klinische Bild dieser atypischen Infektionen variiert zwischen subklinischen und schweren anikterischen Formen der Hepatitis, wenn auch die Mehrzahl nicht festzustellen ist, da sichtbare Symptome des Ikterus fehlen. Die hauptsächliche epidemiologische Rolle der atypischen Infektionen ist die Bildung der kollektiven Immunität, welche den Grundregulator des endemo-epidemischen Prozesses darstellt. Deshalb verschwinden Epidemien spontan, da die gesamte Durchseuchung des exponierten Kollektivs mehrere Mal größer ist als die Morbidität der ikterischen Kranken.

Die **Hauptquelle für neue Infektionen,** sowohl für typische wie auch für atypische Fälle, bleibt immer der ikterische Kranke, der nicht nur im präikterischen, sondern auch im ikterischen Stadium infektiös ist. Die Immunität der ikterischen und atypischen Formen dauert lange, so daß nur 1,5% der beobachteten Personen in einer Periode von 7 Jahren von neuem erkrankt sind. An die 30% der Genesenen haben jahrelang objektive und subjektive Zeichen der Schädigung der Leberfunktion; es wurde aber nicht festgestellt, daß diese für die Umgebung als eventuelle chronische Virusträger und Dauerausscheider gefährlich sind.

Die Verbreitungsart der infektiösen Hepatitis unterscheidet sich von den übrigen Infektionen dadurch, daß die massenhafte Infektion auf künstlichem und natürlichem Wege möglich ist. Die **artifizielle Art der Infektion** kann nicht unterschätzt werden, da viele Fälle klar auf diese Gefahr hinweisen, insbesondere wenn in der Praxis der strengen Instrumentensterilisation nicht genügend Aufmerksamkeit gewidmet wird. In unseren Umfragen bei über 1000 operierten Patienten mit ca. 4000 Familienmitgliedern wurden keine besonderen epidemiologischen und klinischen Unterschiede zwischen der Inokulations- und infektiösen Hepatitis festgestellt, welche auf eine verschiedenartige Ätiologie bei den Erkrankungen hinweisen würden. Gewisse Abweichungen, wie eine verlängerte Inkubation, können mit der natürlichen und künstlichen Art der Infektion erklärt werden.

Als **natürliche Infektionsweise** wurde bisher der Schmieransteckungsweg bewiesen. Gewisse praktische Beobachtungen auf dem Terrain weisen auf die Möglichkeit der Tröpfcheninfektion. Dafür spricht auch die strenge jahreszeitliche Regelmäßigkeit der Erscheinung mit einem ständigen Maximum in den Monaten November und Dezember. Die Infektion meldet sich gleichzeitig in verschiedenen Gruppen der Bevölkerung, in voneinander entfernten Gebieten, insbesondere mit entwikkelter Industrie und erhöhtem hygienischem Lebensstandard. Die Erkrankung verbreitet sich zentrifugal aus den Städten in die Dörfer, und die zyklischen epidemischen Wellen wiederholen sich nach einigen Jahren.

Die Erscheinung der Präzession, begleitet mit einem hohen Prozentsatz atypischer Fälle, welche die Durchseuchung der Bevölkerung bedingen und auch katarrhalische Symptome bei 40% der Erkrankten, sind mehr charakteristisch für die Tröpfcheninfektion, was bei den entsprechenden Präventivmaßregeln berücksichtigt werden müßte.

Anschr. d. Verf.: Doz. Dr. med. Bozena Milojčić, Belgrad, Vlajkovićeva 6.

DK 616.36 - 002 - 032

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus dem Hepatitis-Krankenhaus (Chefarzt: Dr. med. *B. László*), Abteilung des Hygienischen und Epidemiologischen Institutes in Budapest (Direktor: Dr. med. *Vilmos-Kapos*)

Die Behandlung biliärer Dyskinesien mit Gelbkörper-Hormon

von B. LÁSZLÓ und É. GÖRGEY

Zusammenfassung: Die Verfasser berichten über die Ergebnisse der Progesteronbehandlung bei 250 an biliärer Dyskinesie leidenden Kranken. Bei einem bedeutenden Teil der Kranken gelang es, vollständige Beschwerdefreiheit oder wenigstens eine wesentliche Besserung zu erzielen. Sie besprechen die angewandte Behandlungsmethode. Bei 40 Kranken mit verschiedenartiger Dyskinesie kontrollierten sie mittels fraktionierter Duodenalsondierung die Wirkung des Gelbkörper-Hormons und stellten fest, daß es bei Funktionsstörungen, verbunden sowohl mit einer Gallenblasenhypotonie als auch einer Sphinkter-*Oddi*-Hypertonie, wirksam sei, da das Progesteron — bei den angewandten Versuchsbedingungen — den Tonus des Sphinkter *Oddi* herabsetzt und zugleich die Kontraktilität der Gallenblasenmuskulatur erhöht. Im Rahmen der Diskussion befassen sie sich mit den Fragen der hormonellen Zusammenhänge der biliären Dyskinesien.

Summary: The authors report on the results obtained from progesterone treatment on 250 patients suffering from biliary dyskinesia. They succeeded in obtaining complete freedom from complaints or at least considerable improvement for a large part of the patients. They discuss the treatment method used. In 40 patients suffering from various types of dyskinesia, they controlled the effectiveness of the yellow body hormone by way of fractional duodenal probing, and found out that it is effective in functional disturbances connected with gall — bladder hypotonia as well as sphincter-oddi-hypertension, since progesterone lowers the tension of the sphincter oddi in the test conditions used and at the same time increases the contractibility of the gall-bladder muscles. Within the framework of the discussion, the authors deal with the problems of hormone connections of biliary dyskinesia.

Résumé: Les auteurs rendent compte des résultats du traitement au progestérone de 250 malades atteints de dyscinésie biliaire. Chez une partie importante de ces malades, ils réussirent à obtenir une disparition totale des troubles ou du moins une amélioration considérable. Ils exposent la méthode de traitement employée par eux. Chez 40 malades souffrant de dyscinésie de formes variées, ils contrôlèrent au moyen du cathétérisme duodénal fractionné l'action exercée par le progestérone et ils constatèrent que, dans des troubles fonctionnels, concomitants aussi bien d'une hypotension de la vésicule biliaire que d'une hypertension du sphincter d'Oddi, cette hormone est efficace, étant donné que le progestérone — en observant les conditions prescrites pour l'expérience — abaisse le tonus du sphincter d'Oddi et simultanément élève la contractibilité de la musculature de la vésicule biliaire. Dans le cadre de la discussion, les auteurs abordent les problèmes des relations hormonales des dyscinésies biliaires.

Im Jahre 1954 berichtete einer von uns (15) darüber, daß während und nach Virushepatitiden oft auf biliäre Dyskinesien (b. D.) weisende Beschwerden auftreten. Im selben Jahre erschien eine Arbeit von *Herfort und Keclik* (12), in der ähnliche Erfahrungen mitgeteilt wurden. Das gehäufte Auftreten dieser, mit Hepatitis verbundenen b. D.-n spornte uns an, eine wirksame Therapie zu der Beeinflussung dieser Beschwerden zu finden. Schon in dem genannten Referat (15) verwiesen wir darauf, daß das Gelbkörper-Hormon, welches *Adlercreutz* (1) im Jahre 1953 für die Behandlung biliärer Dyskinesien empfahl, sich in einzelnen Fällen gut bewährt. Damals verfügten wir aber nur über vereinzelte Beobachtungen. Seitdem wandten wir diese Therapie in weitem Umfang an und änderten auch die ursprünglich empfohlene Dosierung. Diesmal können wir schon über die Behandlungserfolge einer ziemlich großen Krankengruppe berichten.

Das Krankengut

Unser Referat erstreckt sich auf die Behandlung und Beobachtung von 250 Kranken. Davon waren 217 Frauen, 33 Männer. Von den weiblichen Kranken fielen 124 in die Altersgruppe unter 45 Jahren. Dem Ursprung nach waren 143 posthepatitische Dyskinesien, 56 folgten einer Cholezystektomie, 51 reihten wir in die Gruppe b. D.-n anderen Ursprunges (Tabelle 1). Wir trachteten, alle die Kranken aus unserem Referat auszuschließen, bei denen der geringste Verdacht auf eine gleichzeitig bestehende organische oder entzündliche Komponente aufkam. Damit wollten wir erreichen, daß in unserer Aufstellung nur sog. „reine" b. D.-n erfaßt würden.

Gang der Behandlung

Die Kranken erhielten jeden zweiten Tag 10 mg Gelbkörper-Hormon i.m., insgesamt 6—8mal. (Meistens wandten wir das Präparat Glanducorpin der Firma Chinoin an.) Bei weiblichen Kranken berücksichtigten wir den Stand der Periode n i c h t. Die günstige Wirkung zeigte sich im allgemeinen nach der 3.—4. Injektion. Bei einem Teil der Kranken führte schon 1 Kur zum endgültigen Ausbleiben der Beschwerden, bei einem anderen Teil mußten wir die Behandlung nach 6—8 Wochen oder nach längerer Zeit wiederholen.

Behandlungsergebnisse

In der Tabelle 1 zeigen wir die erreichten Ergebnisse. Die Teilergebnisse, welche in der Tabelle zu sehen sind, halten

Tabelle 1

Verteilung der 250 Kranken nach Art der Dyskinesie und Behandlungserfolg

Nach Progesteron	nach Cholezystektomie	nach Hepatitis	anderen Ursprunges	insgesamt	%
Beschwerdefrei	41	98	30	169	67,6
Gebessert	6	13	6	25	10,0
Unverändert	8	29	12	49	19,6
Verschlechtert	1	3	3	7	2,8
Insgesamt	56	143	51	250	

wir für unnötig im Text zu analysieren. Die Gesamtergebnisse gliedern sich prozentual folgendermaßen: beschwerdefrei wurden 67,6% der Kranken, gebessert 10%, unverändert blieben 19,6%, und nur 2,8% zeigten eine Verschlimmerung. Die Beobachtungszeit liegt zwischen 6 Monaten und 4 Jahren. Wir müssen bemerken, daß die Kranken der „gebesserten" Gruppe nicht nur eine Kur, sondern 2—3mal wiederholte Kuren erhielten. In der „beschwerdefreien" Gruppe wurden nur 34% der Kranken nach 1 Kur beschwerdefrei, bei 66% trat der endgültige Erfolg erst nach 1—2mal wiederholter Behandlung ein, obwohl sich eine Besserung auch schon nach der ersten Behandlung zeigte. Die Kranken, die nach den ersten 6—8 Injektionen keine Besserung aufwiesen, bekamen keine weiteren Kuren; diese wurden in die Gruppe der „Unveränderten" bzw. „Verschlechterten" eingereiht.

Nebenwirkungen

Unangenehme Nebenwirkungen zeigten sich im Laufe der Behandlung sozusagen nie. Bemerkenswert ist, daß wir bei den 124 weiblichen Kranken in der Altersgruppe unter 45 Jahren nur in 18 Fällen eine Störung im Menstruationsrhythmus beobachteten, aber auch diese waren stets vorübergehend, ohne Folgen. Von den Frauen, die sich schon in der Menopause befanden, berichteten 4 über das Auftreten einer Menstruation.

36 Kranke litten neben b. D. zugleich auch an Migräne. 25 davon wurden im Laufe der Behandlung auch diese Beschwerden anhaltend los. Bei 17 Kranken hatte das Progesteron eine ausgesprochen diuretische Wirkung. Die Kranken berichteten außerdem im allgemeinen über eine bedeutende Besserung des Allgemeinbefindens und des Appetits. Wir wollen es hier nicht erwägen, ob dies tatsächlich der Progesteronwirkung zuzuschreiben ist oder ob dies die Folge der Besserung der Grundkrankheit oder der Änderung des psychischen Zustandes der Kranken sei.

Untersuchungen des Wirkungsmechanismus

Durch die nachstehend dargelegten Untersuchungen bemühten wir uns klarzulegen, ob die Verabreichung von Progesteron tatsächlich den Tonus der Gallengänge beeinflusse oder ob die günstige Wirkung in einem anderen Mechanismus zu suchen sei.

Leider sind die internen Methoden für die Untersuchung des funktionellen Zustandes der Gallenwege noch sehr beschränkt. Sichere Ergebnisse verheißende Methoden, wie z. B. die Cholangiographie, Radiomanometrie usw., sind alle an chirurgische Eingriffe gebunden. Außer der Cholezystographie ist die fraktionierte Duodenalsondierung (Fünf-Minuten-Sondierung) die einzige unblutige Methode, die einen Einblick in den funktionellen Stand der Gallenwege gewährt. Wir wandten das ursprünglich von *Varela Lopez u. Mitarb.* (23) mitgeteilte Verfahren in der Modifizierung von *Gosset* und *Lambling* (11) an. Hierzulande befaßte sich schon *Friedrich, Nagy* und *Mester* (10), ferner *einer von uns* (15) mit diesem Verfahren. Im Laufe der letzten Jahre wurde die Methode der fraktionierten Sondierung viel kritisiert. Wir können uns hier nicht auf Einzelheiten einlassen, das wurde anderorts schon erörtert (10, 15). Aus der Perspektive einiger Jahre kann man den Schluß ziehen, daß die fraktionierte Sondierung innerhalb bestimmter Grenzen, nach entsprechender Einübung, ein praktisch zweckmäßiges Verfahren ist, das uns über den funktionellen Stand der Gallenwege ausreichend orientiert. Diesen Standpunkt vertritt unter den neueren Autoren auch *Mamie* (16), ferner *Herfort* und *Zeman* (13).

Wir wandten die fraktionierte Duodenalsondierung bei 40 Kranken vor der Verabreichung des Gelbkörper-Hormons an und wiederholten die Untersuchung nach einer einmaligen Gabe von 20 mg Progesteron. Das Ergebnis der Untersuchungen zeigt Tabelle 2. Bei 10 cholezystektomierten Kranken

Tabelle 2

Ergebnisse der fraktionierten Duodenalsondierung vor und nach Progesteron

	I. Postcholezystekt. Syndrom (10 Kranke)			II. Posthepatitische Zustände (30 Kranke)		
	Sphinkter-*Oddi*-					
	Hypertonie (5)	Hypoton. (3)	normal (2)	Sph.-*Oddi*-Hyperton. (4)	Gallenbl.-atonie (18)	normal (8)
Nach 20 mg Progesteron						
normalisiert	4	1		3	12	
unverändert	1		2	1	5	8
verschlechtert		2			1	

hatten wir Gelegenheit, die Tonusänderung am Sphinkter *Oddi* zu studieren, bei 30 posthepatitischen Zuständen konnten wir hingegen hauptsächlich die Änderungen der Gallenblasenhypo- bzw. -atonie nach Progesteron beobachten. Bei 2 cholezystektomierten und 8 posthepatitischen Kranken ließ die fraktionierte Sondierung schon bei der ersten Untersuchung auf normal funktionierende Gallenwege schließen, bei diesen zeigte sich nach Progesteron keine Änderung. Auf Sphinkter-*Oddi*-Hypertonie konnte man in der ersten Gruppe in 5, in der zweiten Gruppe in 4 Fällen schließen. Von diesen normalisierte sich der Sphinktertonus in 4 bzw. 3 Fällen nach Progesteron. Von den 18 auf Gallenblasenatonie weisenden Kranken der zweiten Gruppe normalisierte sich der Befund in 12 Fällen, in 5 blieb er unverändert, in einem Fall zeigte er Verschlechterung. Bei den 3 Kranken der ersten Gruppe, bei denen man auf Sphinkter-*Oddi*-Hypotonie schließen konnte, verschlechterte sich der Befund nach Progesteron in 2 Fällen.

In der Abb. 1, 2 und 3 stellen wir die Ergebnisse der fraktionierten Sondierung dyskinetischer Kranker vor und nach Progesteron dar. In den Abb. 1a, 2a und 3a ist der Zustand vor der Behandlung registriert, die Abb. 1b, 2b und 3b hingegen zeigen die Änderungen nach einer einmaligen Gabe von 20 mg Progesteron.

Erörterung

In der Entstehung b. D.-n legt man besonders folgenden Faktoren eine Bedeutung bei: 1. viszero-viszerale Reflexvorgänge (infolge der Erkrankung anderer Bauchorgane: Magen, Darm, Blinddarm, Nieren, Harnleiter usw., 2. konstitutionelle Faktoren (?), 3. Störungen im Nervensystem und 4. Gleichgewichtsstörungen im hormonellen System.

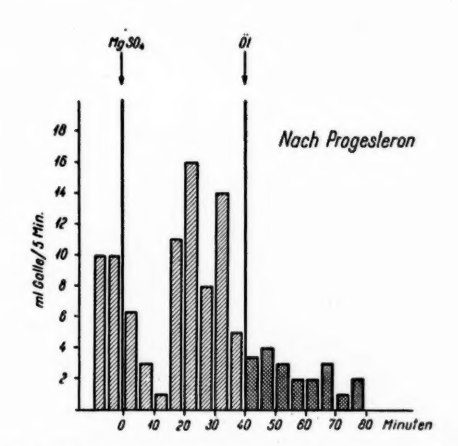


Abb. 1a: Darstellung der fraktionierten Duodenalsondierung eines cholezystektomierten Kranken mit Sphinkter-Oddi-Hypertonie.

Abb. 1b: Nach 20 mg Progesteron sind die Zeichen der Hypertonie nicht mehr zu beobachten.

Wir befassen uns in unserem Referat mit der hormonellen Beeinflussung der biliären Dyskinesien, deshalb berufen wir uns im folgenden auf einige Angaben, die die **Rolle der endokrinen Faktoren** hervorheben. Es ist eine alte Beobachtung, daß Erkrankungen der Gallenwege weit häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommen. Diese Erkenntnis erweckte schon vor langem bei Klinikern den Gedanken, daß ovarielle Hormone in der Entstehung b. D.-n eine Rolle spielen könnten. Spätere, ähnliche Beobachtungen bekräftigten diese Vermutungen. Bei 50% der gallenkranken Frauen fallen die Anfälle im allgemeinen in die Zeitspanne der Menstruation (*Bockus* [5]). Die während der Schwangerschaft, besonders in deren zweiten Hälfte durchgeführten Cholezystographien zeigen oft eine Entleerungsstörung der Gallenblase (*Westphal* [25]). Bei vielen Frauen melden sich im Prämenstruum gastrointestinale Beschwerden, bei denen die Gegend der Gallenblase ausgesprochen druckempfindlich ist (*Adlercreutz* [2]). Italienische Autoren machten auf diesem Gebiet ebenfalls interessante Beobachtungen. *Chini* (8) fand bei Hyperöstrismus cholezystographisch eine Gallenblasenatonie. *Antognetti* und *Pavacci* (3) fanden bei einem großen Teil der untersuchten weiblichen Kranken während der Menstruation hypertonische, im Intermenstruum hypotonische Gallenblasen. *Viterbo* und *Ferrara* (24) führte bei neuroendokrinologisch gesunden Frauen sowohl vor wie während und nach der Menstruation cholezystographische Untersuchungen durch. Die Tonusänderungen der Gallenblase gestalteten sich folgendermaßen: vor und während der Menstruation zeigte sich am häufigsten eine Hypo- oder Atonie, nach der Menstruation hingegen war der Befund normal. *Torsoli* und *Marescotti* (22) sahen in den verschiedenen Phasen der Periode nicht nur in der Funktion der Gallenblase Änderungen, sondern auch in der der übrigen Teile der extrahepatischen Gallenwege, besonders in der des *Oddi*-Sphinkter. Interessant sind noch in dieser Beziehung die Untersuchungen von *Cadili* (6). Er verabreichte einerseits Gallenwegsgesunden, andererseits sowohl an hypo- als auch an hypertonischen b. D.-n leidende Kranke Östrogene bzw. Androgene parenteral und verfolgte die Tonusänderungen der Gallenblase cholezystographisch und mit manometrischen Messungen. Diese Untersuchungen führten ihn zu der Feststellung, daß bei Gesunden große Testosterongaben eine Hypertonie, Follikulin hingegen eine Hypotonie hervorrufen, bei Dyskinetikern jedoch beide Hormone den Charakter der Dyskinesie ändern (Testosteron wandelt die Hypotonie zur Hypertonie, Follikulin die Hypertonie zu Hypotonie). Die fortlaufende Verabreichung kleiner Östrogengaben zeigt eine einer einmaligen großen Gabe entgegengesetzte Wirkung.

Diese Versuchsangaben scheinen auch durch klinisch-therapeutische Ergebnisse bekräftigt zu werden. Nach *Adlercreutz* (1) wurden von 11 an Postcholezystektomie-Syndrom leidenden Kranken 7, von 16 an Gallenblasenhypotonie leidenden 11 nach Progesteron-Behandlung gebessert oder vollstän-

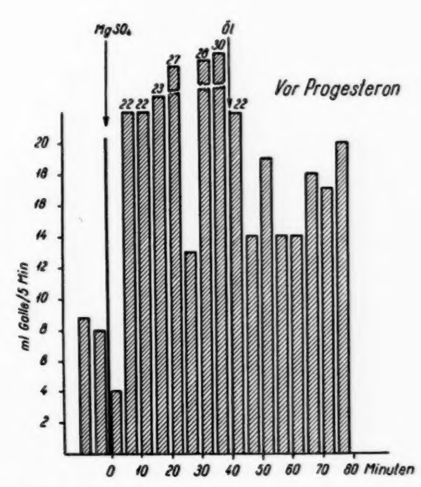


Abb. 2a: Gallenblasen-Atonie.

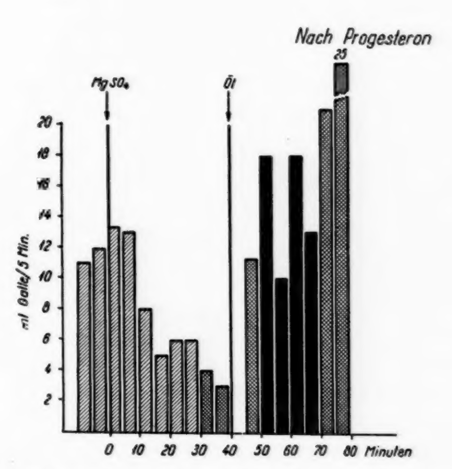


Abb. 2b: Nach 20 mg Progesteron ist eine Gallenblasenentleerung auslösbar.

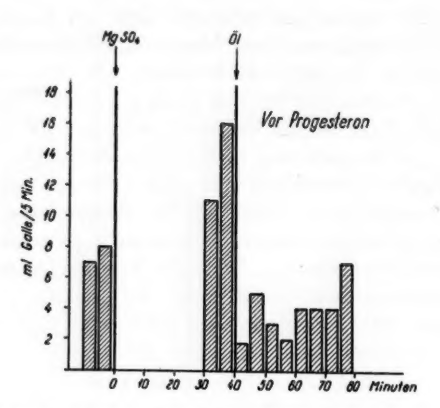


Abb. 3a: Sphinkter-Oddi-Hypertonie und Gallenblasen-Atonie.

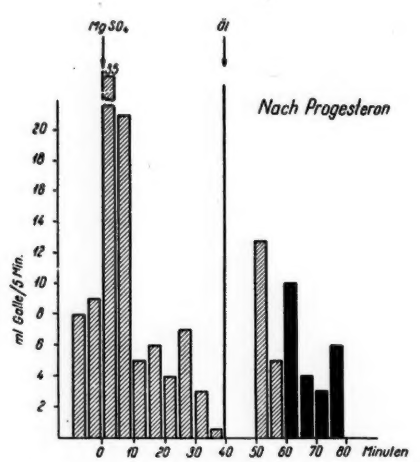


Abb. 3b: Nach 20 mg Progesteron ist die Sphinkter-Verschlußzeit deutlich verkürzt, eine Gallenblasenentleerung ist zu beobachten.

dig beschwerdefrei. *Chabrol u. Mitarb.* (7) erzielten bei heftigen Gallenkoliken, im Zusammenhang mit Menstruationsstörungen, mit Gelbkörper-Hormon prompte Effekte. Ähnliche Beobachtungen machten auch *Chiray u. Mitarb.* (9). Die Behandlung b. D.-n mit Testosteron war ebenfalls erfolgreich (*Blumenthal* und *Fuchs* [4], *Massion* und *Léonard* [17]). Letztere fanden bei einem 49jährigen Manne, der an Migräne und Gallenbeschwerden litt, eine verminderte 17-Ketosteroidausscheidung. Deshalb verabreichten sie therapeutisch Testosteron. Nach 3×50 mg wurde der Kranke vollständig beschwerdefrei. Von zahlreichen Versuchsangaben und klinischen Erfahrungen hoben wir nur einige hervor, um einigermaßen die Korrelationsmöglichkeiten zwischen biliärer Dyskinesie und dem neuroendokrinen System zu beleuchten.

Eine weitere Frage ergibt sich daraus, worin sich die Progesteronwirkung offenbart bzw. auf welchem Mechanismus das Schwinden der dyskinetischen Beschwerden beruht. Theoretisch könnte man an die auf die glatte Muskulatur ausgeübte, relaxierende Wirkung des Gelbkörper-Hormons denken, die sich nicht nur an der Gebärmutter geltend macht, sondern allgemeinen Charakter hat (*Hundley u. Mitarb.* [14]). Eine anästhetische Wirkung entfaltet das Progesteron nur bei Anwendung recht großer Gaben (*Selye* [18]). Die angeführten Literaturangaben bezeugen fast eindeutig, daß das Follikelhormon den Tonus der Gallenblase herabsetzt und daß seine endogene oder exogene Vermehrung zu einer Hypo- oder Atonie der Gallenblase führt. Es ist bekannt, daß der Hyperöstrismus nicht nur absolut, aber im Falle eines Hypoluteinismus auch relativ sein kann, wobei die klinischen Symptome genauso vorhanden sein können wie bei der absoluten Vermehrung des Follikelhormons. Unsere Versuche weisen darauf, daß das Progesteron den Tonus des Sphinkter *Oddi* herabsetzt, gleichzeitig aber die Kontraktilität der Gallenblasenmuskulatur erhöht. Dies könnte vielleicht einigen Grund zur Bekräftigung der alten Theorie geben, welche die paradoxe Innervation des Sphinkter *Oddi* und der Gallenblasenmuskulatur voraussetzt. Es bleibt aber weiterhin eine offene Frage, ob das Progesteron unmittelbar den Tonus der Gallenwege beeinflußt oder in der Form einer Vermittlung durch die Verringerung der Östrogenbildung wirkt. Bei relativem Hyperöstrismus ist die Antwort leicht, in diesen Fällen gibt es keinen Zweifel an der theoretischen Begründung der Behandlung. In solchen Fällen beruht die Wirksamkeit auf der Herstellung des entgleisten Östrogen-Progesteron-Gleichgewichts.

Von den **Nebenerscheinungen** ist die günstige Wirkung auf eine gleichzeitig bestehende Migräne bemerkenswert. Migräne ist ein häufig vorkommendes Symptom des Hyperöstrismus. Die Erklärung der Wirkung ist wahrscheinlich in der Herstellung des Östrogen-Progesteron-Gleichgewichtes zu suchen. Der Anstieg der Diurese, den wir in 17 Fällen beobachteten (weniger ausgeprägte Polyurien berücksichtigten wir nicht) ist auch eine bekannte Erscheinung. Im Gegensatz zu den Östrogenen, die bei dauerhafter Verabreichung zu einer Natrium- und Wasserretention führen (20, 21), hat das Progesteron eine diuretische Wirkung (19). — In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß bei Leberkranken, denen wir gerade aus diesem Zweck Progesteron zu geben versuchten, nie eine Erhöhung der Diurese, selbst mit großen Dosen, zu erreichen war.

Wenn wir nun unsere therapeutischen Erfolge mit unseren Versuchen und den einschlägigen Literaturangaben zusammenfassen, scheint es, daß im pathophysiologischen Hintergrund der biliären Dyskinesien vorwiegend Gleichgewichtsstörungen im hormonellen System eine Rolle spielen. Auf Grund unserer eigenen Ergebnisse sind wir der Ansicht, daß es sich bei b. D.-n, die oft jeder internen oder psychiatrischen Therapie trotzen, lohnt, mit Progesteron einen Versuch zu machen, welches bei einem Teil der Fälle die Beschwerden des Kranken sicher wesentlich verringern wird.

Schrifttum: 1. Adlercreutz, E.: Acta med. Scand., 145 (1953), S. 15. — 2. Adlercreutz, E.: Acta Hepatol., 4 (1956), S. 267. — 3. Antognetti, P. F. u. Pavacci, L.: Arch. Pat. Clin. (Ital.), 3 (1948), S. 1215. — 4. Blumenthal, L. S. u. Fuchs, M.: Amer. Pract., 2 (1951), S. 755. — 5. Bockus, H. L.: Gastroenterology III. Saunders. Philadelphia (1946). — 6. Cadili, G.: Minerva Chir. (Ital.), 44 (1953). — 7. Chabrol, E., Béclere u. Sallet: zit. Chabrol, E.: Actualités cliniques et thérapeutiques de la pathologie du foie. Masson et Cie. Paris (1950). — 8. Chini, V.: Medicina (Ital.), 3 (1951), S. 277. — 9. Chiray, M., Mollard u. Maschas: zit. Chabrol (7). — 10. Friedrich, L., Nagy, E. u. Mester, Z.: Orv. Hetil., 95 (1954), S. 183. — 11. Gosset, J. u. Lambling, A.: Arch. Mal. App. Dig., 40 (1951), S. 548. — 12. Herford, K. u. Keclik, M.: Cas. Lék. Ces., 93 (1954), S. 1096. — 13. Herfort, K. u. Zeman, J.: Acta Gastroenterol. Belg., 20 (1957), S. 931. — 14. Hundley, J. M. jr., Diehl, W. K. u. Diggs, E. S.: Amer. J. Obstet. Gynec., 44 (1942), S. 858. — 15. László, B.: Orv. Hetilap., 95 (1954), S. 1338. — Acta Gastroenterol. Belg., 7 (1955), S. 97. — 16. Mamie, M.: Gastroenterologia, 87 (1957), S. 241. — 17. Massion, J. u. Léonard, P.: Rev. Internat. d'Hépatol., 3 (1953), S. 461. — 18. Selye, H.: Textbook of Endocrinology. Acta Endocrinologica. Montreal (1947). — 19. Selye, H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 44 (1940), S. 502. — 20. Thorn, G. W. u. Harrop, G. A.: Science, 86 (1937), S. 40. — 21. Thorn, G. W., Nelson, K. R. u. Thorn, D. W.: Endocrinology, 22 (1938), S. 155. — 22. Torsoli, A. u. Marescotti, V.: Rass. Fisiopat. Clin. e Ter./Ital., 26 (1954), S. 907. — 23. Varela Lopez, J. A., Varela Fuentes, B. u. Martinez-Prado, G.: Arch. Mal. App. Digest., 39 (1950), S. 797. — 24. Viterbo, F. u. Ferrara, C.: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 26 (1950), S. 1209. — 25. Westphal, K.: Verhandl. Dtsch. Ges. Inn. Med. (1932), S. 354.

Anschr. d. Verf.: Dres. med. B. László u. É. Görgey, Hepatitis-Krankenhaus, Budapest (Ungarn), XIII, Váci út 176.

DK 616.366 - 008.6 - 085.361.652 Progesteron

LEBENSBILD

E. F. Du Bois †

von HANNS BAUR

Zusammenfassung: Prof. Eugène F. Du Bois, gestorben am 12. 2. 1959 in New York, war einer der größten — und wohl auch letzten — Pioniere der klassischen Ära der direkten Kalorimetrie. Er hat die Grundlagen unseres Wissens über den menschlichen Wärmehaushalt und die Beziehung desselben zur Umwelt maßgeblich bereichert.

Summary: Professor Eugene F. Du Bois who died in New York on February 12, 1959, was one of the greatest — and probably one of the last — pioneers of the classical era of direct calorimetry. He considerably expanded the foundation of our knowledge on human thermal regulation and its relationship to environment.

Résumé: Le Professeur Eugène F. Du Bois, décédé le 12/2/59 à New York, était l'un des plus grands et probablement aussi l'un des derniers pionniers de l'ère classique de la calorimétrie directe. Il a enrichi considérablement les bases de notre connaissance concernant le bilan de chaleur humain et la relation existant entre celui-ci et le monde ambiant.

Professor Eugene F. Du Bois ist am 12. 2. 59 im Alter von 76 Jahren in New York gestorben. Er war Professor der Inneren Medizin und Professor der Physiologie, ein Arzt, der bis zuletzt mit der gleichen Hingabe ans Bett einer lebensbedrohlichen Krankheit eilte, wie er sich in die Probleme des menschlichen Wärmehaushaltes und ihre Nutzanwendung zur Überwindung der klimatischen Abhängigkeit des Menschen vertiefen konnte.

E. F. Du Bois, der bedeutendste — vielleicht auch der letzte — Klassiker der direkten Kalorimetrie, hat seine Ausbildung unter *Friedrich Kraus* und *Theodor Brugsch* in Berlin begonnen. Zusammen mit *Graham Lusk* hat er *Rubners* Werk in Amerika fortgesetzt. Seine Pionierarbeiten sind ein bleibender Bestandteil der Stoffwechselphysiologie.

Als E. F. Du Bois eines Tages gefragt wurde, warum er denn die eine oder andere schwierige Aufgabe nicht an einen Assistenten delegiere, erwiderte er, daß solche Dinge die Aufgabe des Chefs seien. „Man erzieht durch Vorbild und Arbeit" war der Grundsatz, der über seiner Lehrtätigkeit stand. Jahrzehntelang war das Institut und sein berühmter Kalorimeterraum eine Ausbildungsstätte für die Forscher aus aller Welt.

Das Standardbuch über den Grundumsatz des Gesunden und Kranken trägt die Widmung:

„To Graham Lusk
pupil of Voit
pupil of Liebig
pupil of Gay-Lussac
pupil of Berthollet and La Place
pupils of Lavoisier"

und gibt uns damit den „wissenschaftlichen Stammbaum" des Verfassers.

Herzliche Freundschaft und lebhafter Gedankenaustausch stellten seit 1928 ein unzerreißbares Band zwischen der Klinik *Friedrich von Müllers* und dem *Russel Sage* Institute of Pathology des Bellevue Hospitals in New York her. Die stets bewiesene Treue zur deutschen Medizin, zu den Klassikern der Stoffwechselära und zum Kreis um *Friedrich von Müller*



sichert dem Verstorbenen, daß wir nicht nur um einen großen Forscher und Lehrer, sondern um einen persönlichen Freund trauern.

„Sein Leben und seine Arbeit brachten Ehre für den ärztlichen Beruf." (Aus dem Text der 1956 an E. F. Du Bois verliehenen Medaille der New Yorker Medizinischen Akademie.)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Hanns Baur, Städt. Krankenhaus r. d. Isar, München 8, Ismaninger Str. 22.

DK 92 Du Bois, E. F.

FRAGEKASTEN

Frage 12: Gibt es eine Möglichkeit, bei einer fast 70 Jahre alten Patientin einen etwa bohnengroßen Naevus pigmentosus zu entfernen, um einer malignen Entartung vorzubeugen? Wachstum oder entzündliche Erscheinungen fehlen. M. W. ist bei chirurgischer Entfernung die Gefahr maligner Entartung sehr groß, aber auch Bestrahlung nicht ungefährlich.

1. Antwort: Der Unterfertigte kann die gestellte Frage nur vom **Standpunkt des Strahlentherapeuten** beantworten.

Es besteht zwar die Möglichkeit, einen solchen **Nävus** durch strahlentherapeutische Eingriffe zu beseitigen, wir lehnen im allgemeinen aber eine solche Behandlung dann ab, wenn es sich um einen ruhenden Nävus handelt und wenn dieser Nävus nicht unter einer ständigen Reizwirkung steht, z. B. durch dauerndes Reiben des Brillenrandes. Denn die hierzu erforderlichen Strahlendosen sind relativ hoch und ihre Applikation ist meist mit einer Hautschädigung verbunden, welche zwar nicht gefährlich, aber unschön und lästig ist.

Zeigen sich aber Anzeichen einer malignen Entartung, etwa einer Konsistenzänderung, entzündliche Erscheinungen, Blutungen etc., so würde unsererseits der Nävus ohne Probeexzision, die wir in solchen Fällen für streng kontraindiziert halten, wie ein Melanoblastom, d. h. mit sehr hohen Dosen (8000 bis 30 000 r, evtl. auch mehr, fraktioniert) ohne Rücksicht auf die Haut, bestrahlt werden. Mit dieser Einstellung stehen wir in Übereinstimmung mit Experten dieses Gebietes, z. B. dem Dermatologen *Knierer* (Praktische Strahlentherapie 1957) und dem Radiotherapeuten *du Mesnil de Rochemont* (Lehrbuch der Strahlenheilkunde 1958).

Wir würden im vorliegenden Fall den Befund lediglich überwachen, um im Falle auch nur geringer Symptome einer Entartung rechtzeitig strahlentherapeutisch eingreifen zu können, und vor allem vor jeder Reizung des Bezirkes warnen.

Doz. Dr. Friedrich *Ekert*, Chefarzt der Strahlen- und physikalisch-therapeutischen Abteilung des Krankenhauses r. d. Isar, München 8, Ismaninger Str. 22

2. Antwort: Nach der Klassifikation von *Allen* teilt man die **Pigmenttumoren** in benigne Naevi (intradermaler Naevus, dermo-epidermaler Naevus — junctional nevus — juveniles Melanom, blauer Naevus) und maligne Naevi (oberflächliches oder tiefes Melanomalignom und maligner blauer Naevus) ein.

Im Kindesalter kommt das echte Melanomalignom äußerst selten vor; im Weltschrifttum sind nur wenige histologisch gesicherte Fälle bekannt. Wir wissen nicht, warum die meisten junctional nevi als Pigmentmäler ruhend verbleiben, während andere zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Pubertät maligne entarten und metastasieren. Als Symptome einer malignen Degeneration sind folgende Aktivitätszeichen zu nennen: Größenzunahme, Pigmentvermehrung, Juckreiz oder Schmerzen, Konsistenzvermehrung, Ulzeration, Blutung, Volumenzunahme der regionären Lymphknoten. Da die Diagnostik recht schwierig ist, sollte man stets einen erfahrenen Dermatologen befragen.

Grundsätzlich ist es gefahrlos, einen Naevus vor der Pubertät zu entfernen. Die prophylaktische Exzision eines Naevus bei Sitz an Fußsohle, Handinnenfläche oder äußerem Genitale halten wir in jedem Lebensalter für geboten, weil dieser, zum Typ des junctional nevus gehörig, in einem hohen Prozentsatz maligne entartet. Solange es sich um einen gutartigen Naevus pigmentosus handelt, ist Melanomalignomentwicklung als Operationsfolge nicht zu befürchten. Wenn im Schrifttum über Beobachtungen berichtet wird, bei denen sich nach der Entfernung oder Bestrahlung „harmloser Pigmentflecke" nicht mehr zu beherrschende Melanomalignome entwickelten, so ergab die kritische Nachprüfung derartiger Fälle ein anderes Bild. Die Diagnose „gutartiger Naevus" traf nicht zu; Aktivitätszeichen wurden fehlgedeutet oder die Fozi der malignen Degeneration in den untersuchten Schnitten nicht getroffen. Serienschnitte hätten die Bösartigkeit erkennen lassen.

Solange es sich bei der 70jährigen Patientin um einen tatsächlich benignen Naevus pigmentosus ohne Aktivitätszeichen handelt, kann die operative Ausschneidung ohne Bedenken erfolgen, falls die Patientin dies — z. B. aus kosmetischen Gründen — wünscht. Es ist aber nicht erforderlich, daß der Arzt aus Sorge vor etwaiger späterer maligner Entartung jetzt zum Eingriff drängt; der Rat zur dermatologischen Überwachung würde genügen.

Priv.-Doz. Dr. med. W. *Schink*, Chir. Univ.-Klinik, München 15, Nußbaumstr. 20

Frage 13: Juristische Konsequenzen von Plazebobehandlungen (z. B. Anzeige wegen Betrugs)? Darf man, um diesen Möglichkeiten aus dem Wege zu gehen, Plaz. persönlich dem Patienten geben oder kann man dadurch andererseits mit dem Apotheker in Konflikt kommen?

Antwort: Unter **Plazebo-Therapie** versteht man nach *Pschyrembel* (Klinisches Wörterbuch 1959, S. 686) die „Behandlung eines Patienten mit einem unwirksamen Mittel, nur um seinem Bedürfnis nach medikamentöser Therapie entgegenzukommen". Der Begriff ist außerhalb des medizinischen Fachschrifttums kaum bekannt. Entscheidungen dazu sind, soweit ersichtlich, bisher nicht ergangen.

1. Wenn ein Arzt die Plazebo-Therapie anwendet, muß er zu der Auffassung gekommen sein, daß der Patient sich in einem Zustand befindet, der die Verschreibung eines objektiv unwirksamen Mittels erfordert. Der Arzt muß aber erwarten, daß subjektiv dadurch eine gewisse Wirkung eintritt. Der Arzt muß sich also auch von diesem Mittel eine Beeinflussung des Zustandes des Patienten versprechen, mag dies auch nur dadurch geschehen, daß der Patient selbst eine Wirkung erwartet und daß dadurch der bei ihm erforderliche Heilungswille angeregt oder unterstützt wird, so daß die von dem Arzt etwa für erforderlich gehaltene Therapie unterstützt wird.

Auch dann, wenn der Arzt bei dem Patienten objektiv keinerlei Beschwerden festzustellen vermag, der Patient sich aber für krank hält, kann eine Plazebo-Therapie angebracht sein, wenn die Aussicht besteht, daß dadurch die subjektiven Beschwerden des Patienten gebessert oder beseitigt werden.

In jedem dieser Fälle liegt tatsächlich eine Krankheit, sei es im Sinne der RVO (ein regelwidriger Körper- oder Geisteszustand, der die Notwendigkeit einer Heilbehandlung zur Folge

hat) oder im medizinisch-wissenschaftlichen Sinn (ein Zustand, bei dem in der Gesamtheit aller Lebensäußerungen der Ablauf der Lebensvorgänge unterbrochen und die Leistung herabgesetzt ist), vor. Der Patient fühlt sich nicht gesund, dieses subjektive Empfinden führt ihn zum Arzt und zu dem Verlangen nach einer objektiv an sich nicht notwendigen Therapie.

2. Wenn der Arzt zur Beseitigung eines solchen Zustandes des Patienten zur **Plazebo-Therapie** greift, kann er sich **nicht des Betruges schuldig** machen. Neben den anderen nach § 263 StGB erforderlichen Tatbestandsmerkmalen fehlt schon die Vorspiegelung falscher Tatsachen und die Irrtumserregung. Denn in Wirklichkeit ist das objektiv unwirksame Mittel doch subjektiv wirksam. Der Patient erhält ein Mittel, das für ihn notwendig und wirksam ist. Er wird nicht getäuscht.

3. Auch andere Strafbestimmungen werden durch die Anwendung der Plazebo-Therapie nicht verletzt. Es besteht daher keine Veranlassung, daß der Arzt dem Patienten entsprechende Medikamente unmittelbar überläßt, es sei denn, daß es sich um einzelne Proben aus Ärztemustern handelt. Grundsätzlich gilt auch für den Arzt die Strafbestimmung des § 367 Abs. 1 Nr. 3 StGB, wonach mit Geldstrafe bis zu 150.— DM oder mit Haft bestraft wird, „wer ohne polizeiliche Erlaubnis ... Arzneien, soweit der Handel mit denselben nicht freigegeben ist, ... an andere überläßt."

4. a) Zivilrechtlich ist der Privatpatient aus dem Arztvertrag, der ein Dienstvertrag i. S. der §§ 611 ff. BGB ist, zur Zahlung des vereinbarten Honorars oder der taxmäßigen Vergütung (vgl. § 612 BGB) verpflichtet.

b) Der Kassenpatient erhält das von dem Arzt verordnete Mittel auf Grund der ärztlichen Verschreibung. Durch die Verschreibung eines Plazebo-Mittels verstößt der Kassenarzt nicht gegen § 368 e RVO, falls das Mittel im gegebenen Fall notwendig und wirtschaftlich ist. Insbesondere ist ein solches Mittel auch kein „Geheimmittel", denn der Arzt wird auch bei Anwendung der Plazebo-Therapie nur solche Mittel verschreiben, deren qualitative und quantitative Zusammensetzung ihm bekannt ist.

Es sei aber ausdrücklich bemerkt, daß zur Anwendung der Plazebo-Therapie nur in solchen Fällen gegriffen werden sollte, in denen diese als die allein geeignete erscheint, den subjektiven Krankheitszustand zu verbessern oder ganz zu beseitigen.

Dann steht dem Kassenarzt natürlich auch sein Honoraranspruch zu.

5. Zutreffend führt der „Große Brockhaus", 16. Aufl., 9. Band, S. 220, unter dem Stichwort „Plazebo" u. a. folgendes aus:

„Durch abwechselndes Verordnen eines P. und eines echten Arzneimittels kann dessen subjektiv-psychische Wirkung von der objektiv-pharmakologischen getrennt werden. Besonders bei psychisch labilen oder arzneimittelsüchtigen Menschen lassen sich mit einem P. seelische Wirkungen erzielen, die zur subjektiven Besserung der Krankheit führen."

Dr. jur. *Georg Schulz*, Hannover-Kleefeld, Wallmodenstr. 62

Frage 14: Welche Therapie ist bei der Polyzythämie die zweckmäßigste? Insbesondere bitte ich mir mitzuteilen, ob es eine Therapie gibt, die der Behandlung mit radioaktivem Phosphor gleichwertig ist.

Antwort: Die **Behandlung der Polycythaemia vera** hat sich grundsätzlich nach der subjektiven und objektiven Symptomatologie der Krankheit zu richten.

Bei beginnenden Formen mit Erythrozytenwerten bis 6 Mill., leichter Thrombozytenvermehrung, Zyanose und geringen subjektiven Beschwerden wird man sich von einschneidenden therapeutischen Maßnahmen zurückhalten, insbesondere je jünger die Patienten sind.

Handelt es sich um Formen mit 6—7 Mill. Erythrozyten, mäßiger Thrombozytenvermehrung, Hypertonie und stärkeren subjektiven Beschwerden (Kopfweh, Schwindel u. a.), so wird man zuerst die alte Aderlaßtherapie, d. h. Aderlässe von 400 bis 500 ccm in je nach Effekt kürzeren oder längeren Zeitabständen, anwenden. Dazu kann wie bei den beginnenden Formen eine diätetische Unterstützung mit eisen- und eiweißarmer Kost durchgeführt werden.

Kommt man mit solchen einfachen Methoden nicht mehr aus und zeigt sich eine weitere Vermehrung der Erythrozyten und Thrombozyten, eventuell mit Neigung zu Thrombosen, so muß die Therapie mit Radiophosphor begonnen werden, da P^{32} heute das sicherste Mittel zur Erzeugung langdauernder Remissionen der Polyzythämie darstellt. Die Dosierung hängt von der Schwere der Krankheit ab, die durchschnittliche optimale Dosis liegt bei 5 mC P^{32} in jährlichen Abständen. Nach der P^{32}-Gabe kommt es zur vorübergehenden Thrombozytenvermehrung, so daß ein gleichzeitiger Aderlaß und sorgfältige Thrombozytenkontrolle notwendig sind. Die durchschnittliche Lebenserwartung der Polycythaemia vera wurde durch die P^{32}-Therapie auf 12—14 Jahre verlängert.

Neben der P^{32}-Therapie muß die Anwendung von Zytostatika diskutiert werden. N-Lost und TEM sind früher empfohlen worden. Nach unseren eigenen Erfahrungen hat sich Thio-Tepa am besten bewährt. Es soll dabei mit der niedrigsten wirksamen Dosis behandelt werden, um Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden. Bei der unbehandelten Polyzythämie soll nach einem Aderlaß von 500 ccm mit 20 mg Thio-Tepa i.v. begonnen werden, dann weiter oral täglich 10 mg 5 Tage lang. Nach einer Woche Abwarten Blutbildkontrolle und Beginn der Erhaltungstherapie mit 10—20 mg oral pro Woche. Eine sorgfältige Blutbildkontrolle ist notwendig, um Granulozytopenie und Thrombozytopenie rechtzeitig erkennen zu können. Ein endgültiges Urteil über die Thio-Tepa-Therapie kann allerdings erst nach Jahren getroffen werden.

Die früher häufig durchgeführte Behandlung mit Röntgenstrahlen kann ebenso wie die Hämolysebehandlung mit Phenylhydrazin nicht mehr empfohlen werden.

Die Polyzythämie-Therapie soll stets unter Zuziehung eines hämatologisch erfahrenen Internisten durchgeführt werden, die Anfangsbehandlung mit P^{32} und Zytostatika soll stationär erfolgen.

Prof. Dr. med. *W. Stich*, I. Medizinische Universitätsklinik, München 15, Ziemssenstraße 1

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Anatomie, Histologie und Entwicklungsgeschichte

von J. HETT

Die bereits bekannte **induktive Leistung der Medulla oblongata,** die zur Bildung und Differenzierung der Ohrblase führt, wurde von van Dyke u. Detwiler an Amphibien weiter analysiert. Wurde das verlängerte Mark exstirpiert und durch Somitenmaterial ersetzt oder wurden zwischen ersterem und die Ohrblase heterotopes Körpergewebe (Somiten, Augenblase, Pronephros, Extremitätenknospe, Rükkenmark mit Chorda) bzw. Fremdkörper (Tantalfolie, Plastikfilm, Eischalenmembran) gebracht, so verhinderte dies die normale Entwicklung der Ohrblase. Regeneriert die herausgeschnittene Medulla von beiden Schnittflächen aus, so gewinnt sie auch wieder ihre induktive Fähigkeit auf die Ohranlage, die sich dann weiter geweblich differenziert. Dem Umfang des regenerierten Gewebes entsprach das Maß der histologischen Ausgestaltung der Ohrblase. Im gleichen Sinne war dann auch die Bildung der knorpeligen Ohrkapsel wiederum vom Differenzierungsgrad der Labyrinthanlage abhängig. Die Seitenteile der Medulla haben bei diesen Vorgängen größere induktive Wirkung als die dorsalen des Plexus chorioideus. Heterotop an andere Stellen des Körpers transplantierte Hörbläschen entwickeln sich im allgemeinen nicht weiter und bilden einfache Zysten, mit Ausnahme der in das Gehirn oder das Rückenmark verpflanzten. Bei diesen kam es andeutungsweise zur Ausbildung von Epithelverdickungen als Anzeichen einer beginnenden Differenzierung spezifischer Sinnesstellen, z. B. der Makula. **Die Neubildung der Netzhaut,** die bereits 1950 von *Stone* an Amphibien festgestellt werden konnte, wurde von Hasegawa an Larven und erwachsenen Exemplaren von Triturus voll bestätigt. Durch einen im oberen Teil des Bulbus geführten Schnitt wurde die Pars optica der Netzhaut vorsichtig abgelöst, gleichzeitig auch die Linse entfernt. Durch Auswanderung von Zellen aus dem unversehrt gebliebenen Pigmentepithel entsteht an dessen Innenseite eine neue Zellschicht, die sich bereits nach 5 Wochen zu einer Retina mit den drei typischen, konzentrisch verlaufenden Zellkernlagen differenziert hatte. In geringerem Maße wurde auch noch von der Pars ciliaris zusätzliches Material für das Regenerat geliefert. Gleichzeitig wurde nach der von *Wolff u. Wachs* beschriebenen Weise aus dem freien Irisrand eine neue Linse gebildet. Der nach dem Eingriff zunächst zusammengefallene Bulbus gewann durch Zunahme des Innendruckes die normale Form. Hierbei verschmälerte sich die durch starke Blutfüllung zunächst sehr verbreiterte Chorioidea und legte sich bei der Neubildung des Glaskörpers wieder an die Sklera schalenförmig an. Die Befunde beweisen die Entfaltung der in einer scheinbar einfachen Gewebsschicht auch bei erwachsenen Tieren noch vorhandenen Potenzen, die morphologisch vorläufig nicht faßbar sind.

Nach Korkhaus sind für die **Bildung des Gesichtsschädels** folgende Wachstumszentren von wesentlicher Bedeutung: Die Synchondrosen der Schädelbasis, das Suturensystem des Mittelgesichtes und der Kiefergelenksknorpel. Ferner läßt sich vom 7. Jahr ab eine umfangreiche modellierende Knochenapposition an der Oberfläche bei gleichzeitiger Resorption an der Gegenseite nachweisen. Vorzeitige Verknöcherungen einzelner Synchondrosen an der Schädelbasis und entsprechende Störungen des Mittelgesichtes bei endokrinen Ausfällen (Kretinismus und Myxödem) oder Avitaminosen (Rachitis) führen zu Bildern, die für die Chondrodystrophie, Turrizephalie, Dysostosis cleidocranialis und craniofacialis kennzeichnend sind und mit einer Stauchung des Gesichtsschädels einhergehen. Bei ungenügender oder auch übergroßer Wachstumstendenz des hyalinen Knorpels des Unterkieferköpfchens ergeben sich Störungen im Sinne der mandibularen Mikrognathie und des Distalbisses auf der einen Seite, der Akromegalie und der echten Progenie auf der anderen. Außerdem sind noch die durch die funktionelle Beanspruchung sich auswirkenden, formgestaltenden Faktoren zu berücksichtigen. Daß speziell beim Unterkiefer dem Wachstum der Zunge für die Formung des Knochens eine besondere Rolle zukommt, geht aus den Beobachtungen von Becker hervor, der auf die **Korrelation von Zungengröße und Progenie** auf Grund eigner Fälle hinweist. Nach operativer Verkleinerung der Zunge bildete sich auch die Kieferanomalie, bzw. der Mesialbiß zurück.

Die von *Tjio u. Levan* angegebene **Chromosomenzahl** von 46 wurde von Ford u. Mitarb. an Knochenmarkszellen aus Sternalpunktaten bei 14 Individuen weißer Hautfarbe bestätigt. 367mal wurden 46 Kernschleifen festgestellt, daneben Werte, die wenig darüber bzw. darunter lagen und wohl auf Irrtümern beruhten. In 13 Fällen wurde auch das Geschlecht durch Fehlen, bzw. Anwesenheit des Y-Chromosoms diagnostiziert.

Nachdem bereits Rouiller u. Bernhard 1956 neben typischen **Mitochondrien** im Zytoplasma sog. „microbodies" beschrieben haben, konnte nunmehr Weissenfels an embryonalen Hühner- und Mäusezellen zwischen beiden Formen eine durchgängige Entwicklungsreihe aufstellen. Sie zeigt, daß mit Größerwerden der zunächst durch ihre Dichte auffallenden und in Gruppen zusammenliegenden kugel- und eiförmigen, ca. 300 Å messenden Promitochondrien allmählich die für die ausgebildete Form typischen Kristae aus der inneren Doppellamelle entstehen. Eine Verdoppelung der fertigen Gebilde scheint nach den bisherigen Beobachtungen nicht vorzukommen. Tumormitochondrien hatten im Gegensatz zu normalen nur wenig Kristae. Außerdem werden Mitochondrien beschrieben, bei denen vermutlich durch Öffnung in der Hüllmembran Teile der aus Fermenten bestehenden Grundsubstanz an das Zytoplasma abgegeben werden. — Der **Nachweis von Bernsteinsäuredehydrogenase** in den Mitochondrien wurde in der Rattenleber von Scarpelli u. Pearse erbracht, wobei das Enzym senkrecht zur Längsachse der Gebilde wahrscheinlich in einem spiraligen Verlauf angeordnet war. Die Homogenisate der Zellen ergaben in den einzelnen Fraktionen für die Mitochondrien die weitaus höchsten Werte, während diejenigen für die Kerne und Mikrosomen höchstens 25% der in den Mitochondrien gefundenen ausmachten. Mit der Versilberungsmethode nach *Giroud-Leblond-Sosa* kann man ferner in letzteren auch das Vitamin C nachweisen. — Auf die engen Beziehungen der Mitochondrien zum Stoffwechsel der Zelle, die bereits aus dem Fermentgehalt zu erschließen sind, weisen ferner eine Reihe von experimentellen Beobachtungen. Nachdem Mölbert durch O_2-Entzug (Unterdruckkammer) im Herzen des Kaninchens **Veränderungen der Mitochondrien** feststellen konnte, wurden die gleichen Reaktionen von Büchner u. Mitarb. **nach Gaben von Atmungsgiften** (Blausäure, Malonsäure, Tetrachlorkohlenstoff) bei der Ratte beobachtet. Unter Zerstörung

der Kristae bilden sich vakuoläre Lücken in der Matrix der Mitochondrien. Parallel damit kommt es zu einer partiellen Zerstörung und Einschmelzung des endoplasmatischen Retikulums. An der kontraktilen Substanz des Herzmuskels werden die Protofibrillen durch Ödem auseinandergedrängt unter mehr oder weniger breiter Aufhellung dieser im Bereich des Z-Streifens. Die Schäden sind nur zu Beginn reversibel und fanden sich besonders an der Innenschicht des linken Ventrikels und den Papillarmuskeln. In diesem Zusammenhang ist auch noch eine Beobachtung von Schulz zu erwähnen, der bei normalen und fetalen Rattenlungen in geringem Umfange, besonders aber bei Beatmung mit CO_2 (3,5% in Luft) **Mitochondrienveränderungen der Alveolarzellen** beschreibt. Der Vorgang beginnt mit einer Schwellung der interlamellären Substanz, so daß die gegenüberliegenden Innenmembranen miteinander verkleben und sich verdicken. Nach der Zerstörung der Mitochondrienaußenschicht liegen die Membranen frei in der Zelle, werden aber schließlich in das Alveolarlumen ausgestoßen, wo sie dann in großer Anzahl zu finden sind.

Die fetale **Entwicklung des subkutanen Fettes** (menschl. Feten von 17 bis 30 cm Sch. St. L.) geht nach Dabelow von zwei Gebieten aus. Das eine liegt kranial und erstreckt sich von der Hinterhauptsgegend über die Schultern teilweise zum Rücken, vorn über die Brust abwärts. Das kaudale Gebiet findet sich in der Glutäalgegend, der Leistenbeuge und der Innenseite des Oberschenkels. Hierzu kommt ein isoliertes Gebiet seitlich am Thorax im Bereich einiger Rippen von der Achselhöhle abwärts. An diesen Stellen läßt sich nachweisen, daß der Bildung des subkutanen Fettes zunächst der Aufbau eines Gefäßbaumes vorangeht. Hierbei kommt es zur Ausbildung umschriebener, kugelförmiger, kapillärer Bezirke, innerhalb deren dann anschließend die weitere gewebliche Differenzierung erfolgt im Sinne eines sog. Fettorganes. Bei der weiteren Größenzunahme bleibt deren ursprüngliche Eigenart gegenüber der Umgebung gewahrt. Aus diesen Befunden bestätigt sich die früher von *F. Wassermann* geäußerte Ansicht, daß die Anlage und Ausbildung des Fettgewebes einen organähnlichen Charakter aufweist und von der des umgebenden Mesenchyms zu trennen ist. — Bei der **elektronenoptischen Untersuchung des Knorpels** (Zelander, Kniegelenk: Maus, Ratte, Meerschweinchen) ließen sich in dessen Zellen neben Vakuolen parallellaufende dunklere Doppelmembranen feststellen, die mit feinen osmiophilen Körnchen besetzt waren und wahrscheinlich Proteine synthetisieren, die zur Bildung der Interzellularsubstanz benötigt werden. Daneben waren in geringerer Anzahl Mitochondrien mit spärlichen Septen und Lipoidgranula nachweisbar. Auffallend war, daß die Oberfläche der Zelle zahlreiche 0,36 μ lange und 0,06 μ dicke Fortsätze aufwies. Synzytiale Verbindungen zwischen den einzelnen Chondrozyten fehlten. Die die Zellen umgebende Kapselzone war durch eine strukturlose Grundsubstanz ohne Einlagerung von Fibrillen gekennzeichnet. Diese traten erst weiter peripher von der Zelle auf und zwar als 85 Å dicke Elemente, die keine Querstreifung aufwiesen. Ein typischer periodischer Aufbau (Periode 580 Å) war erst an den noch weiter außerhalb auftretenden zahlreichen und dickeren Fibrillen (Durchmesser 550 Å) zu sehen, die im allgemeinen einen unregelmäßigen Verlauf aufwiesen und nur an der Oberfläche des Knorpels parallele Anordnung hatten. Kalkkonkremente waren in Form von umschriebenen, oft dicht zusammenliegenden Herden vorhanden. Sie wiesen eine radiäre Struktur mit einer allmählich vom Zentrum nach außen abnehmenden Dichte auf.

Wie beim Arteriensystem lassen sich auch beim **Knochen künstlich gesetzte Defekte** durch ein Stück **Polyvinylschwamm ersetzen** (Amler, Johnson a. Bevelander), wie Versuche an Ratten zeigten, denen am Femur ein Stück Knochen entfernt wurde. In die Zwischenräume des Transplantates wuchsen junge Bindegewebszellen ein, die neuen Knochen bildeten. Typische Fremdkörperreaktionen wurden nicht ausgelöst. Nach 12 Wochen war der größte Teil des Polyvinylschwammes durch Knochen mit *Havers*chen Kanälchen ersetzt; der Schwamm selbst wurde durch osteoklastenähnliche Zellen resorbiert.

Wird bei 40 bis 50 Tage alten Mäusen die Ulna mit der Schere durchgetrennt (Cooley u. Goss), so ist bereits nach 14 Tagen der Kallus zum größten Teil durch Knochen ersetzt. Bei **lokaler Bestrahlung der künstlich gesetzten Fraktur** mit 1000 r läßt sich bereits eine deutliche Verzögerung der Knochenheilung feststellen, bei 3000 r wird die Ausbildung des Kallus unterbunden. Die Bruchstelle ist dann nur mit Bindegewebe überbrückt, das keine Zeichen einer chondrogenen oder gar osteogenen Eigenschaft aufweist. Dieselben Beobachtungen konnten auch an transplantierten Knochen gemacht werden. Verpflanzt man nämlich normale Ulnae subkutan in den Oberschenkel und durchschneidet sie dann nach 2 Tagen, so erfolgt die Heilung des Defektes genauso wie in situ, und zwar auch dann, wenn vor der Transplantation die entsprechende Gegend des Oberschenkels bestrahlt worden war. Umgekehrt wird die Heilung bestrahlter frakturierter Knochen gehemmt, auch wenn sie in normales Gewebe gebracht wurden. Aus den Versuchen geht also hervor, daß das junge osteogene Bindegewebe zu Anfang der reparativen Vorgänge gegen Röntgenstrahlen recht empfindlich ist. Es leitet sich im wesentlichen vom Periost ab; das umgebende Bindegewebe scheint bei der Maus keinen besonderen Anteil am Heilungsvorgang zu haben.

Beim Menschen sind zwischen dem subkutanen oberflächlichen und dem intramuskulär verlaufenden tiefen **Venensystem der unteren Extremität** zahlreiche, die Faszie durchsetzende Anastomosen vorhanden (Sander). Während beim Unterschenkel in der Ruhe der Abfluß des Blutes durch die beiden Systeme erfolgt, begünstigt die Muskelarbeit den durch das tiefe System. Hierbei bewirken die Anastomosen, die mit zahlreichen, von der Oberfläche nach der Tiefe eingestellten Klappen versehen sind, das Absaugen der oberflächlichen Blutgefäße (Anastomosenpumpe). Der besondere Einbau der Anastomosen beim Durchtritt durch die Faszie in Form eines Loches, eines Trichters oder Schlitzes sichert den ungehinderten Abfluß des Venenblutes. Im Gegensatz hierzu fließt das Blut am Fuß durch die Verbindungsvenen auf Grund der hier wesentlich anderen Klappenanordnung in beiden Richtungen, und zwar in Abhängigkeit von den wechselnden Druckverhältnissen. — Der **Aufbau der Blutkapillaren** aus Endothel, Grundhäutchen und äußerem Zellbelag wandelt sich je nach Organ und Funktion wesentlich ab, wie dies aus der zusammenfassenden Darstellung von Bargmann hervorgeht. Als Beispiel werden Lunge, interstitielles Bindegewebe, Gehirn und Nierenglomerulum angeführt. Der bei ersterer vorhandene, geschlossene Zellüberzug löst sich in der Reihenfolge der angeführten Organe allmählich in einen gitterförmig durchbrochenen Verband auf. Auch die innere Auskleidung der Haargefäße weist bei bestimmten Organen Sonderstrukturen auf, wie z. B. bei der Niere und dem Hirnanhang, wo ein sog. Porenendothel vorliegt. Ein Porensieb in der Basalmembran konnte im Gegensatz hierzu bisher an keinem Organ festgestellt werden, wie auch die Annahme einer Zementsubstanz zwischen den Endothelien sich nicht hat bestätigen lassen. Vielleicht wird ersteres durch ein Filzwerk von Proteinfibrillen ersetzt. Beim Stoffaustausch zwischen Blutbahn und Gewebe dürften neben den Endothelzellen auch die Perizyten bzw. Gliazellen im Gehirn mitwirken. Für die einzelnen Kapillargebiete der Niere (Maus) gibt Siadat-Pour folgende Werte für die Porendurchmesser der Endothelion an: Glomerulum: 200—400 Å, proximaler Tubulusabschnitt: bis zu 560 Å, dünner Abschnitt der Schleife: 240 Å, Sammelrohr: 430 Å.

Lymphgefäße und Lymphknoten lassen sich **röntgenologisch beim Lebenden** darstellen. Hierzu werden die Gefäße an der Peripherie mittels einer kleinen Hautinzision aufgesucht und mit Röntgenkontrastmitteln injiziert. Wie Fuchs u. Mitarb. zeigten, werden durch diese Methode nicht nur der allgemeine Verlauf der Lymphstränge und die Lage, bzw. Zahl der Knoten, sondern auch die Anomalien der Lymphbahnen (Aplasie, Hyperplasie, Varikose), besonders aber die durch Tumorinfiltration bedingten Veränderungen der Knoten festgestellt. Außer den in der Nähe des Milzhilus relativ häufig vorkommenden **Nebenmilzen** lassen sich **im Bereich der gesamten Bauchhöhle**, bis herunter zum *Douglas*schen Raum oder auch im Skrotum kleinere oder größere Knötchen vom Bau des Hauptorganes nachweisen, in besonderen Fällen bis zu 400. Nach Bericht von drei eigenen Beobachtungen, bei denen das Vorkommen der Nebenmilzen über die gewöhnliche Streuungsbreite hinausging, nimmt Hackl für diese Befunde eine traumatische Genese an, wie dies auch Portell betont hat. Injiziert man nämlich bei Meerschweinchen Milzbrei intraperitoneal vom selben oder einem anderen Tier, so wachsen die Gewebsbrocken am Bauchfell gut an (Beobachtungszeit bis zu 120 Tagen). Hierbei war es gleichgültig, ob das Hauptorgan ganz oder teilweise entfernt worden war.

Da der Mechanismus der **Auswahl und Zerstörung** abnormer oder auch natürlich gealterter und formveränderter **Erythrozyten in der Milz** auch heute noch umstritten ist, wurden von Raabe Hundemilzen untersucht, bei denen von einem arteriellen, zentral unterbundenen Gefäßast des Hilus zunächst ein umschriebener Abschnitt des Organes durchspült wurde. Anschließend wurden Erythrozyten, die dem gleichen Tier aus der Art. femoralis entnommen und mit Acridinorange gefärbt waren, in das vorher durchspülte Milzsegment injiziert. Die durch den Farbstoff geschädigten und sich zur Kugelform abrundenden Erythrozyten wurden, wie die fluoreszenzoptischen Bilder zeigten, vorzugsweise in dem Retikulum der Milzpulpa zurückgehalten, das wie ein stabiles mechanisches Filter wirkt. Daneben ließen sich vereinzelt Rote in den Lücken des Sinusendothels nachweisen. In den *Malpighi*schen Körperchen wurden sie vermißt. Die Beobachtungen lassen auf eine offene Blutbahn beim Hund schließen. Da die normalen Altersveränderungen der Erythrozyten ebenfalls mit einer Sphärozytenbildung einhergehen, darf angenommen werden, daß der Milz auch bei der physiologischen Blutmauserung Bedeutung zukommt.

Wie bereits beim Tier (Ratte) festgestellt, können auch beim Menschen **zwei der Entstehung und dem Bau nach verschiedene Lymphozytentypen** unterschieden werden (Grundmann). Bei der ersten Art erscheint der Kern (Phasenkontrast) fast leer, bis auf einen relativ großen, meist exzentrisch liegenden Nukleolus, evtl. sind deren zwei vorhanden. Im Gegensatz hierzu besitzt der Kern des zweiten Lymphozytentypus zahlreiche kleine körnige Verdichtungen in unregelmäßiger Anordnung neben einer stärkeren basophilen Tingierung des unscharf begrenzten Karyoplasma. Die makronukleoläre Form wird vorwiegend in den hellen Zentren der Follikel, die multinukleoläre an den Sinus der Milz- und Lymphknoten und dem lymphatischen Grundgewebe der letzteren gebildet. Jede der beiden Formen kommt in zwei Größenklassen vor, deren Kernvolumina etwa im Verhältnis von 2:1 zueinander stehen. Im Blutausstrich von gesunden Erwachsenen gehörten 72% der Lymphozyten zum Typus 1, 28% zum Typus 2. Bei Kindern vor der Pubertät verschiebt sich das Verhältnis auf 79:21%. Nachdem bereits Otten nach P^{32}-Injektionen in bezug auf die Lebensdauer von Lymphozyten ebenfalls 2 Gruppen (20% mit 2—3 Tagen, 80% mit 10—100 Tagen) festgestellt hatte und ferner Grundmann selbst unterschiedliche Reaktionen der Lymphozyten gegenüber Cortison bzw. Doka beobachten konnte, sind Hinweise gegeben, daß den morphologischen Differenzierungen auch verschiedene Aufgaben entsprechen.

Genauere Untersuchungen über den **Bau der Blutplättchen und die Lokalisation der einzelnen Gerinnungsfaktoren** untersuchten Schulz u. Hiepler an den Thrombozyten des Menschen. Diese stellen 1,8—2,5 μ große ovale Gebilde mit leicht gewellter Oberfläche und einigen Pseudopodien dar. Innerhalb der 60 Å dicken Membran lassen sich nach Dichte und Innenstruktur 4 Arten von Körnchen unterscheiden, die das Granulomer zusammensetzen. Die meisten dieser (α) sind ovale Körper (0,195:0,12 μ) mit einer auffallend dichten homogenen Grundsubstanz und einer 50 Å dicken Außenmembran. Zum Granulomer β werden die in geringerer Anzahl vorkommenden sehr kleinen Mitochondrien (0,16—0,22 μ) gerechnet, die im Schnitt nur 1—2 Innenmembranen aufweisen und wohl nur dem Erhaltungsstoffwechsel dienen. Das Granulomer γ setzt sich aus herdförmig angeordneten, 220—440 Å großen Mikrobläschen zusammen, die oft, zu Tubuli erweitert, der lamellären Komponente des *Golgi*apparates entsprechen. Schließlich ließen sich noch größere Elemente (Granulomer δ) nachweisen, die sich dadurch auszeichnen, daß sie im Innern aufgehellt sind und am Rande zahlreiche 55 Å große sehr kontrastreiche Körnchen enthalten, die wahrscheinlich die eisenhaltige Komponente des Ferritins darstellen. Das Hyalomer besteht aus einer homogenen, teils granulierten Grundsubstanz. Um die gerinnungsphysiologischen Fähigkeiten der einzelnen, die Blutplättchen zusammensetzenden Elemente zu prüfen, wurden diese so aufbereitet, daß nur die 60 Å dicke Membran zerstört wurde, um den Austritt des unbeschädigten Inhaltes zu ermöglichen. Die dadurch gewonnene Aufschwemmung wurde je nach Dauer und Geschwindigkeit des Zentrifugierens in verschiedene Fraktionen zerlegt, die auf die verschiedenen Gerinnungsfaktoren getestet und außerdem elektronenoptisch nach Osmiumfixierung untersucht wurden. Die Faktoren 1 und 3 sind danach an das Granulomer α, β und γ gebunden, Faktor 2 und 4 an das Hyalomer.

In der **Speiseröhre** wurden von Spassova nicht eingekapselte **Nervenendigungen** und knäuelartige, eingekapselte **Endapparate** gefunden. Erstere waren hauptsächlich in der Schleimhaut vorhanden, wo die feinsten Fasern bis in die Deckschicht eindringen. Die zweite Form wurde in der Muskulatur, dem interstitiellen Bindegewebe der Muskulatur und sogar im *Auerbach*schen Plexus beobachtet und zwar in der ganzen Länge des Organes. Am dichtesten ist die obere Enge des Ösophagus mit Rezeptoren ausgestattet. Sie lösen wahrscheinlich Impulse aus, die zur motorischen und sekretorischen Einstellung der weiter abwärts gelegenen Abschnitte des Magen-Darm-Kanals notwendig sind. — Die Frage nach der **Bildung und dem ersten Auftreten der Salzsäure in den Belegzellen des Magens** wurde von Vollrath durch den Nachweis der in den Zellen vorhandenen Fermente, der Bernsteinsäuredehydrogenase und der Karboanhydrase weiter geklärt. Von diesen spielt letztere eine wichtige Rolle bei der Säurebildung, während erstere einen gesteigerten Energiestoffwechsel anzeigt. Der Beginn der Salzsäurebildung 2 Tage nach der Geburt (Ratte, Meerschweinchen) hängt von dem gleichzeitigen Vorkommen der beiden Fermente ab, die bei der Ratte nach einer 2-7 Tage dauernden Durst- und Hungerperiode eine deutliche Abnahme aufwiesen. Die für die Salzsäurebildung entscheidenden Vorgänge lokalisieren sich in unmittelbarer Nähe oder in den Wänden der intrazellulären Sekretspalten. Die an dem Oberflächenepithel nachweisbare Karboanhydrase dürfte durch die Regulierung des Säurebasengleichgewichtes dem Säureschutz dienen. — Die starke Verschiebung, denen die **Gefäße der Magenwand** durch den stetigen Wechsel von Füllung und Kontraktion unterworfen sind, bedingt eine besondere Differenzierung des Gefäßbegleitsystems, das an menschlichen Organen (22 Monate bis 71 Jahre) durch Wanke untersucht wurde. Von der Serosa bis zur Schleimhaut sind die Magengefäße von einem Netz elastischer Fasern umgeben, in das auch glatte Muskulatur eingeschaltet ist. Letztere bildet um das Gefäß ein weitmaschiges, teilweise unterbrochenes Scherengitter, das an den Konkavseiten der Gefäßwindungen besonders gut ausgebildet ist. Durch eine bindegewebige Verschiebeschicht ist das eben beschriebene Begleitsytem von der eigentlichen Gefäßwand getrennt und nur durch einige Verspannungsfasern verbunden. Durch diese Art des Einbaues der Gefäße in die Organwand unterscheidet sich der Magen wesentlich von den anderen Teilen des Verdauungssystems. — Die **Regeneration der Magenschleimhaut** prüfte Hunt an der Ratte, bei der von einem 1 cm großen Einschnitt der Magenwand aus ein 2:6 mm großes Areal der Schleimhaut mit dem Elektrokauter koaguliert wurde. Der Defekt reichte bis in die Submukosa. Bereits am ersten Tag nach dem Eingriff ließ sich eine 2 mm breite, den Defekt umgebende Randzone feststellen, in der gehäuft Mitosen auftraten. Diese waren am zweiten Tag nur noch in einer Breite von 100 μ vorhanden. Nachdem sich der Defekt epithelialisiert hatte, was in allen Fällen bis zu 14 Tagen eingetreten war, begann die histologische Differenzierung mit der Bildung neuer tubulöser Drüsen, in denen zuerst muzinproduzierende Elemente auftraten. — Die Frage, inwieweit es im Bereich der Dünndarmschleimhaut zu einer sog. **Wanderung**, bzw. einem **Nachschub der** an der Zottenoberfläche abgestoßenen **Deckzellen von den Krypten aus** kommt, in denen bekanntlich immer reichlich Mitosen zu finden sind, wurde von Leblond u. Messier mit einer neuen Methodik untersucht. Zur Markierung wurde Thimidin H^3 gewählt, das in der Prophase der Kernteilung zum Aufbau der DNA verwendet wird. 3 Stunden nach der Injektion (Maus) sieht man die radioaktiven Substanzen in den Kernen der Krypten abgelagert, und zwar sowohl in den gewöhnlichen Zellen, als auch in den Becherzellen, jedoch nicht in den *Paneth*schen und argentophilen Zellen. Nach 24 bzw. 72 Stunden treten die markierten Kerne zunächst an der Basis der Zotten, schließlich an deren Spitze auf und werden dann auch in der Lichtung des Darmes gefunden. Damit dürfte auf eine sehr einfache Art die immer wieder ausgesprochene Vermutung bestätigt worden sein, daß der Zellnachschub tatsächlich von den Krypten aus erfolgt, wobei gleichzeitig eine genaue Aussage über den zeitlichen Verlauf gegeben werden konnte. Die Deckschicht ist demnach in einer dauernden Bewegung, Neubildung und Verlust halten sich dabei, durch eine vorläufig nicht nach-

weisbare Regulation gesteuert, die Wage. — Unabhängig voneinander untersuchten R ü t t n e r, V o g e l u. C o s s e l elektronenoptisch die **Blut-Gewebsgrenze in der Leber** (Maus, Kaninchen, Mensch). Die Endothelien, die meist zu sehr langen, blattartigen, bis 200 Å dünnen Ausläufern ausgezogen sind, bilden einen diskontinuierlichen Belag der Kapillaren und lassen zwischen sich Lücken unterschiedlicher Größe erkennen. Zwischen den Endothelien und den Leberzellen befindet sich ein mehr oder weniger deutlicher Spaltraum, der dem von *Disse* 1890 beschriebenen entspricht und der auf Grund seiner Kommunikation mit den Sinoiden einen Teil des Blutraumes darstellt. Entsprechend lassen sich in ihm auch korpuskuläre Bestandteile des Blutes nachweisen. Der *Disse*sche Raum hat ferner kleine spaltförmige Ausläufer, die zwischen die Leberzellen eindringen und hier oft unmittelbar bis an die Gallensekretspalten heranreichen. In den Spaltraum selbst ragen in unterschiedlicher Zahl und Ausbreitung protoplasmatische Fortsätze (Mikrovilli), die von den Leberzellen, aber auch von den Endothelien ausgehen; außerdem wurden hier gelegentlich Anschnitte von Gitterfasern beobachtet. Eine Basalmembran an der Blut-Gewebsgrenze fehlte.

Für die Gestaltung **des Kehlkopfraumes** haben nicht nur die zahlreichen Muskeln, sondern auch die Bindegewebsstrukturen des Larynx und seiner Umgebung besondere Bedeutung, wie Z e n k e r in einer größeren Studie zeigen konnte. Als Teil des passiven Bewegungssystems des Kehlkopfes kommt der Grundmembran eine wesentliche Bedeutung zu. Diese bis zu 500 μ dicke Schicht, die Schleimhaut und Muskulatur trennt, stellt die Verbindung mit den zahlreichen Nachbarorganen dar. Aus der Untersuchung an frischem Material konnte geschlossen werden, daß Stimm- und Taschenbänder in ihrer Stellung nicht nur von den augenblicklichen Lagebeziehungen der Kehlkopfknorpel untereinander, sondern auch von den jeweiligen Beziehungen des Organes als Ganzes zu den benachbarten Bewegungssystemen beeinflußt werden. So ergab Zug am Kehlkopf in kranialer oder kaudaler Richtung eine Glottiserweiterung, wodurch die Tatsache erklärt werden kann, daß bei totalen Stimmbandlähmungen mit Median- und Paramedianstellungen der Stimmlippen in den meisten Fällen eine gute Respirationsfähigkeit resultiert.

Die Untersuchung über die **arterielle Versorgung des menschlichen Rückenmarkes** (Menschl. Keimlinge der zweiten Schwangerschaftshälfte, Neugeborene, Erwachsene) durch G i l l i l a n bestätigte zunächst die bereits erarbeiteten Befunde, daß mit den längsverlaufenden Art. spinalis anterior und posterior eine Reihe von durchschnittlich 7—10 segmentalen Gefäßen anastomosieren. Sie stammen von Hals- und Beckenarterien, im Brustteil von der Aorta. Besonders stark sind die aus der ersten und zweiten Lumbalarterie links kommenden Äste. Hieraus erklärt sich auch die Tatsache, daß größere Eingriffe im Bereich des Thorax nicht selten zu Störungen im Bereich des Rückenmarkes führen. Ein von der Art. spinalis anterior führender Ast versorgt nach Aufgabelung das Vorderhorn. Hinterhorn und Hinterstränge erhalten das Blut von einem durch die Art. spinales posteriores nach Art der embryonalen Anlage gebildeten Plexus. Alle übrigen Teile werden durch einen in der Pia sich aufteilenden Plexus kapillarisiert. Obwohl die Haargefäße im Innern des Organes anastomosieren, reichen diese Verbindungen nicht aus, um bei Verlegungen eines größeren Stammes einen Kollateralkreislauf herzustellen. Außerdem haben die beiden Hälften des Rükkenmarkes einen getrennten Gefäßbezug.

Nachdem bereits durch elektronenoptische Untersuchungen festgestellt werden konnte, daß das **zentralnervöse Gewebe** aus einem fast lückenlosen **Verband von Zellen und Fortsätzen** besteht, befaßte sich jetzt H o r s t m a n n mit der Bestimmung der prozentualen Anteile der das Ganze zusammensetzenden Teile. Es ergab sich, daß die Verpackung des zelligen Materials durch eine polygonale Abplattung der größeren Elemente und der Auffüllung der toten Räume durch dünne Nerven- und Gliafasern bedingt ist. Der prozentuale Anteil des extrazellulären Raumes nimmt mit zunehmendem Durchmesser der Zellfortsätze ab. Er beträgt bei den kleinsten gemessenen Faserdurchmesser von 0,08—0,1 μ 30% und sinkt bei einem Durchmesser von 1 μ auf 3,5%; der Durchschnitt liegt bei 5—7%. Die gliösen Elemente nehmen ca. 30%, die Neurone 60—65% des Gesamtvolumens des zentralnervösen Gewebes ein.

Das subkommissurale Organ (SKO), das als epitheliale Verdikkung des Ependyms im hinteren Teil des Zwischenhirnes über dem dorsalen Eingang zum Aquaeductus cerebri liegt, ist ein bei allen Vertebraten vorhandenes, seiner Funktion nach jedoch bisher unbekanntes Gebilde. Sicher ist nur, daß von dem Organ der den Zentralkanal des Rückenmarkes durchlaufende *Reissner*sche Faden ausgeht. Nach W i s l o c k i u. L e d u c enthalten die Zellen des Organes Tropfen, die sich mit Chromalaun-Hämatoxylin darstellen lassen und eine positive Reaktion nach *McManus-Hotchkiss* geben. Wie G i l b e r t nachwies, kommt es nach Elektrokoagulation des SKO zu schweren Störungen des Wasserhaushaltes, an dem die Tiere nach 3—5 Tagen sterben. Subkutane Injektionen von wäßrigen Lösungen des SKO verhindern dies. Ratten, denen kein Wasser verabreicht wurde oder nur 2,5% Salzlösungen, wiesen im Gegensatz zu Normaltieren, denen Wasser ad libitum zur Verfügung stand, eine deutliche Vermehrung des färbbaren Sekretes auf. Es darf geschlossen werden, daß das SKO bei der Steuerung des Wasserhaushaltes innersekretorisch beteiligt ist.

Nach den Arbeiten von B r i z z e e kommt der in der Rautengrube am Übergang zum Zentralkanal des Rückenmarkes gelegenen **Area postrema die Bedeutung eines Brechzentrums** zu. Bei umschriebener Zerstörung dieser Gegend konnte weder nach Ganzbestrahlung mit Röntgenstrahlen, noch nach Gaben von Apomorphin Brechen ausgelöst werden. Die faseranatomische Analyse steht noch aus, so daß es vorläufig unklar ist, inwieweit eine Unterbrechung von Bahnen oder auch eine Zerstörung von Zellgruppen die Ursache des Ausfalls ist.

Während wir über den Sauerstoffbedarf des Nervensystems bereits genauere Daten besitzen, liegen über die **Größe des Eiweißstoffwechsels** nur verhältnismäßig wenig Angaben vor. O e h l e r t u. M i t a r b. konnten mit Hilfe oraler Gaben von S^{35} Hefeeiweiß beim Kaninchen den Einbau der S^{35} Thioaminosäure autoradiographisch verfolgen und dabei feststellen, daß die Ganglienzellen eine bis zu 70mal größere Umsatzrate als die Glia und das Mark haben, wobei im allgemeinen letztere für die einzelnen Zellen eines umschriebenen Gebietes die gleiche war. Nur bei den *Purkinje*schen Zellen des Kleinhirnes waren Unterschiede festzustellen. Im Vergleich zu den motorischen und vegetativen Ganglienzellen wurden für die sensorischen 4- bis 6mal kleinere Werte gefunden. Da Sauerstoffverbrauch und Eiweißumsatz nach den vergleichenden Erhebungen der Verff. eine auffallende Parallelität aufweisen, dürfte auch die unterschiedliche Autolyseneignung der Gewebe eher durch die Geschwindigkeit des Eiweißabbaues als durch das Fermentmuster der betreffenden Zellen zu erklären sein. — Die immer wieder diskutierte **Blut-Hirnschranke** zwischen Pia und Hirnoberfläche läßt nach P e a s e u. S c h u l t z e l e k t r o n e n o p t i s c h drei parallellaufende dunkle Streifen erkennen, zwischen denen zwei hellere liegen. Hierbei stellen die beiden dunklen, außen befindlichen die jeweiligen Plasmagrenzen der Pia bzw. Gliazellen dar, die mittlere wird als Basalmembran gedeutet. Auffallend war der unterschiedliche Feinbau der Zellen der Leptomeninx gegenüber denen der Dura. Diese besitzt ein deutlich ausgebildetes endoplasmatisches Retikulum in einem dichten Plasma, während die Pia und Arachnoidea aus wasserreichen Elementen zusammengesetzt ist. — Prüft man die **Geschmacksleistung** von Patienten, denen bei der Radikaloperation die Chorda tympani durchtrennt wurde, so ergab sich in allen Fällen eine vollständige Ageusie auf der operierten Seite. (Beobachtungszeit bis zu 3 Jahren.) Die zentrale Leitung des Geschmackes läuft demnach von den vorderen zwei Drittel der Zunge über die Chorda. (K r a r u p.)

Über die **De- und Regeneration der Geschmacksknospen** bei der Katze berichtet G u t h. Nach Durchschneidung des Nervus glossopharyngeus degenerieren die Geschmacksknospen der Papillae vallatae. Werden die durchschnittenen Enden des Nerven jedoch wieder so zusammengebracht, daß von zentral neue Fasern in die Zunge einwachsen können, so bilden sich in dem geschichteten Plattenepithel wieder neue Knospen aus. Dies ist auch der Fall bei Vereinigung des distalen Endes des N. glossopharyngeus mit dem proximalen des durchtrennten N. vagus, jedoch nicht, wenn statt des N. vagus der N. hypoglossus gewählt wurde. Dieser wächst wohl in die Zunge ein, läßt aber die Fähigkeit, spezifische Epithelveränderungen im Sinne der Umbildung zu typischen Geschmacksknospen auszulösen, vermissen.

In bezug auf die **Ultrastruktur der motorischen Endplatte** ergaben sich innerhalb der Wirbeltierreihe (Frosch, Maus) keine Unterschiede (Reger). Das Plasma der Neuriten enthält im Bereich der Synapse Mitochondrien und Bläschen. An der Kontaktfläche bildet das Axoplasma lange, in das Myoplasma vorspringende, 700 Å breite und 0,4—0,5 μ lange Platten. Bei einer Vergrößerung von 160 000 ließen sich an der synaptischen Grenzzone drei dichtere und zwei hellere Streifen nachweisen, bei einer Gesamtdicke der synaptischen Membran von 500—600 Å.

Auch bei der **Innervation der glatten Muskulatur** konnte im elektronenoptischen Bild eine einwandfreie Grenze zwischen den feinsten Nervenfasern und den Muskelzellen des Darmes durch Richardson festgestellt werden. Beide Gewebsanteile sind also nicht, wie bisher angenommen, synzytial verbunden. In gleicher Weise stehen auch die Ganglienzellen des *Auerbach*schen Plexus nur durch Kontakt ihrer Fortsätze miteinander in Beziehung.

Die **Brustdrüse** erreichte nach einem raschen Wachstum kurz **vor der Geburt** beim gesunden Neugeborenen im ersten und zweiten Lebensmonat ihren größten Umfang (Hanfkorn- bis Haselnußkerngröße [Bässler]). Bei Frühgeborenen ist sie bis etwa zur Hälfte kleiner. Die präparatorischen Vorgänge, die zur Sekretion und zur Entwicklung des Mantelgewebes um die Drüsenschläuche führen, lassen sich schon intrauterin nachweisen. Die Absonderungsphase ist mit Ende des zweiten Monats abgeschlossen, bei einem Maximum in der zweiten und dritten Woche. Die Involution ist im 6., spätestens im 7. und 8. Monat beendet. Ein Teil des ursprünglich sezernierten Fettes wird wieder rückresorbiert, wobei die aus dem Mantelgewebe einwandernden Histiozyten mitbeteiligt sein sollen. In den aus den Basalzellen sich differenzierenden Myoepithelien bilden sich die Myofibrillen wieder zurück. Bei Frühgeburten unter 8 Monaten (Gewicht unter 1500 Gramm) fehlt die Absonderung als Zeichen, daß die Drüsenanlage auf die hormonalen Reize noch nicht ansprechbar ist. — Die **Milchdrüsensekretion** selbst wurde elektronenoptisch von Knopp u. Bargmann bei der Ratte untersucht. In den Zellen ließen sich zwei morphologisch trennbare Bestandteile nachweisen, osmiophile Fetteinschlüsse und kleinere Proteingranula. Erstere besitzen eine doppelkonturierte Membran (Dicke: 170—290 Å), erreichen einen Durchmesser von 4 μ und entstehen in enger Beziehung zu dem auffallend reich entwickelten Ergastoplasma, dessen Ribonukleinkörnchen parallel orientierte Bänder, zuweilen auch konzentrische Membrankomplexe bilden. Bei der Abgabe der Milchkugel wird das Plasmolemm emporgehoben, ohne daß letzteres durchbrochen wird. Die zweite Komponente des Sekretes besteht aus einer großen Menge kugeliger oder eiförmiger Teilchen von einem Durchmesser von 150—3000 mμ. Sie lassen weder eine deutliche Membran, noch eine Binnenstruktur erkennen. Ihre Bildung vollzieht sich in weiten vakuolären Räumen des apikalen Zellabschnittes. Letzterer besitzt an der freien Seite, sowohl bei der virginellen, als auch trächtigen und laktierenden Drüse einen dichten Besatz von Mikrovilli, die eine durchschnittliche Länge von 800—900 mμ und eine Dicke von 80—110 mμ aufwiesen. Sie dienen vielleicht zur Resorption.

Über die im Bereich der **Fenestra ovalis** der Labyrinthkapsel bestehenden, besonders auch praktisch wichtigen **Beziehungen des Steigbügels zum Innenohr** berichten Anson u. Bast. Die in der 30. Embryonalwoche beginnende Verknöcherung der Steigbügelplatte ist mit Ende der Schwangerschaft abgeschlossen. Das längsovale Gebilde von 2,75:2 mm besteht dann aus einer vestibulären Lage Knorpel und einer tympanalen Knochenschicht mit einer Gesamtdicke von 0,0425—0,5 mm. Sakkulus (1—1,5 mm) und Utrikulus (2,5—3 mm) sind nur 1,0—0,5 mm von der Steigbügelplatte entfernt. Der Inhalt des knöchernen Labyrinths wird mit 0,2 cm³, der Durchmesser des Vestibulums mit 6—7 mm angegeben. — Über die **gewebliche und funktionelle Eigenart der Tunica propria** im Bereich des **Vestibularapparates** (Bogengänge, Ampullen und Utrikulus) macht *Andrzejewski* aufmerksam. Sie ist als Teil des Schrankensystems aufzufassen, das regulierend in die Diffusionsvorgänge und die Druckverhältnisse der Endolymphe eingreift. Geweblich ist sie durch ein System reich verästelter Zellen mit fibrillenhaltigem Plasma und einer hellen Grundsubstanz, die die Maschen ausfüllt, gekennzeichnet. Kollagene und elastische Fasern sind auffallenderweise nicht vorhanden. Das Netzwerk ist zwischen dem Endothel der Kapillaren und den sezernierenden Zellen des Bogengangsapparates eingeschaltet und kann wegen seiner strukturellen Ähnlichkeit mit dem Gliagewebe verglichen werden. Sowohl an der Limitans tunicae propriae, als auch im Grundhäutchen des Endothels geht das Retikulum in äußerst feine Maschen und Membranen über, die lichtoptisch gegen die genannten Grenzhäutchen nicht mehr differenziert werden können. Die Retikulumzellen enthalten PAS-positive Substanzen und mit Janusgrün B darstellbare Mitochondrien. Nach intraarterieller Injektion (Karotis) von Methylen- oder Trypanblau geht der Farbstoff nicht in das Retikulum über, läßt sich jedoch in diesem nachweisen, wenn der Injektionsflüssigkeit Hyaluronidase beigefügt wird.

In Ergänzung zu den lichtmikroskopischen Befunden an der **Augenlinse** stellte Cohen **elektronenoptisch** fest, daß die bereits bei gewöhnlicher Optik zum Teil streifig erscheinende Linsenkapsel bei der Maus aus 40 parallel verlaufenden Lamellen besteht. Die Linsenepithelien selbst bzw. die zu langen Elementen ausgewachsenen sog. Fasern sind durch feine fingerförmige Fortsätze miteinander verfalzt. Eine Kittsubstanz zwischen den Zellen oder Fasern fehlte. Die Tatsache, daß das Protoplasma der Epithelien und der Fasern im Bereich der äußeren Schichten Mitochondrien und auch ergastoplastische Membranen aufweist, läßt schließen, daß die Linse wenigstens im noch nicht ausgewachsenen Zustand einen regen Stoffwechsel hat.

Die **Abhängigkeit der Tubensekretion vom Zyklus** wurde von Greenwald beim Kaninchen untersucht. Muzinkörnchen sind während des Östrus zunächst intrazellulär gelegen, lassen sich aber bereits einen Tag nach der Begattung in der Tubenlichtung nachweisen, wo sie die in Furchung befindlichen Eier mit einer kontinuierlichen Schicht umgeben. 10 Tage p. c. ist die Sekretion abgeklungen, und ein neuer Absonderungsprozeß bahnt sich wieder an. Bei kastrierten Tieren können die geschilderten Vorgänge durch hintereinanderfolgende Injektionen von Östradiol und Progesteron ausgelöst werden. Wenn man gleichzeitig kleine Glaskugeln vom Durchmesser normaler Eier in die Tube bringt, so werden diese Modelleier wie normale von einer Schleimschicht überzogen. Im einzelnen konnte festgestellt werden, daß Östradiol die Anbildung des Sekretes, Progesteron die Ausstoßung veranlaßt. Werden normale Tiere nur mit Östradiol behandelt, so gehen die befruchteten Eier in der Tube infolge Muzinmangels zugrunde. Damit ist bewiesen, daß der Sekretionsmechanismus der Tube hormonal gesteuert wird. Eingriffe in den Sekretionsablauf können bereits hier zu Entwicklungsstörungen führen.

Bei den im menschlichen **Endometrium** vorkommenden sog. **Körnerzellen** handelt es sich, wie die zusammenfassende Arbeit von Hellwig zeigt, und zwei verschiedene, von den Stromazellen abzuleitende Formen, die sich durch die chemische Reaktion ihrer Granula unterscheiden. Der eine Typus enthält azidophile Granula, die sich mit PAS, Feulgen, Sudan, Best und Muzikarmin nicht darstellen lassen; nach Fixierung mit basischem Bleiazetat weisen sie bei Toluidinfärbung keine Metachromasie auf und sind gegenüber Säure, Alkali und Enzyme sehr widerstandsfähig. Im ultravioletten Licht zeigen sie eine Absorptionskurve, die auf die Anwesenheit eines hochmolekularen, an Tyrosin und Tryptophan reichen Proteins schließen läßt. Die zu Gruppen angeordneten Zellen, die selten Mitosen erkennen lassen, kommen besonders im Bereich der Kompakta in der Sekretionsphase vor, runden sich im Prämenstruum ab, nehmen in der Gravidität bis zum 3. Monat weiter zu und werden dann spärlicher. Beim menstruellen Abbau des Endometriums gehen sie zugrunde. In den Deziduaresten zur Zeit der Geburt fehlen sie so gut wie ganz. Der zweite Zelltypus unterscheidet sich von dem ersten durch das seltenere Vorkommen, den wabigen Bau des Plasmas, die nicht selten vorkommenden Teilungsformen und durch die Reaktion der Granula, die PAS-positiv sind und Metachromasie aufweisen, jedoch nicht so stark azidophil sind. — Nach Langreder sind die glatten Muskelzüge des sog. **Ligamentum rotundum** bei juvenilen, infantilen und virginellen Individuen zunächst flächenhaft im Subperitoneum ausgebreitet. Erst in der Gravidität bilden sich echte runde Bänder. Sie zeigen nicht nur eine Zunahme an Masse, sondern auch an Länge, Tonus und Kontraktionsbereitschaft. Durch

die im Laufe der Schwangerschaft bedingte Streckung des Bandes wird die Anteversion und die Stabilisierung des oberen Uteruspols wesentlich gesichert. Verkürzungen des Bandes führen zu erheblichen Komplikationen wie Abort, Spitzbauch, Uterustorsion und evtl. Ruptur des Uterus. Insuffizienzen bedingen einen Einbruch von Darmschlingen zwischen Bauchwand und Gebärmutter mit reflektorischer Wehenschwäche und Unfähigkeit zu Preßwehen.

In dem Synzytium der **Plazentarzotten des Menschen** ließen sich auch elektronenoptisch keine Zellgrenzen nachweisen (Bargmann-Knoop), so daß der Name zu Recht besteht. Der Bürstensaum des Synzytiums löst sich bei starken Vergrößerungen in einen Rasen von Mikrovilli auf, die stellenweise 1000—2000 mμ lang sind. Der Durchmesser der einzelnen Plasmafäden, die einen durchschnittlichen Abstand von 200 μ besitzen, schwankt zwischen 200—250 mμ. Der apikale Teil ist nicht selten verdickt. Zwischen Synzytium und den *Langhans*schen Zellen ließ sich ein unregelmäßig gestalteter Spaltraum nachweisen, dessen Weite 80—800 mμ beträgt. An den gegenüberliegenden Stellen der beiden Zellarten sowie zwischen den *Langhans*schen Zellen wurden ferner umschriebene Verdichtungszonen, die 500—600 Å in das Zytoplasma hineinreichen, festgestellt. Sie werden als Haftplatten im Sinne von bereits beschriebenen Verbindungsstrukturen (Kittleisten, terminal bars) gedeutet. Bemerkenswert ist die weitere Feststellung, daß die mesenchymalen Zellen des Zottenstroma keine Synzytien bilden, sondern nur durch Kontakt miteinander in Verbindung stehen.

In den letzten 15 Jahren sind mehrfach echte **menschliche Zwitter** beschrieben worden, die Overzier 1955 übersichtlich zusammengestellt hat. Ein neuer, erst durch Sektion erwiesener Fall wird durch Benoit veröffentlicht. Es handelte sich um ein 81 Jahre altes Individuum, bei dem in der Gegend der Teilung der Art. ilica communis ein Ovotestis mit Ovarialgewebe außen, einem Hodenteil mit *Leydig*schen Zellen innen vorlag. Der einen zwittrigen Keimdrüse lag ein Rete testis und ein Nebenhoden, der anderen eine Tube an. Ferner waren vorhanden 2 Uteri, eine Scheide und ein Sinus urogenitalis, Labia majora und eine 5 cm lange Clitoris. Genetisch handelte es sich um einen Mann.

Das Bild der **fetalen Schilddrüse**, die bereits kolloidgefüllte Follikel aufweist, ändert sich vor der Geburt im Sinne einer Aktivierung. Das Kolloid schwindet, die Follikel fallen zusammen, das Epithel ist oft desquamiert. Nach der Geburt (3. Woche) beginnt sich das Bild des Organes wieder zu normalisieren. Diese perinatalen Umbildungen werden nicht, wie zuweilen angenommen, durch die nach der Geburt einsetzende eigene Temperaturregelung des Kindes ausgelöst, sondern sind wahrscheinlich Auswirkungen pränataler hormonaler Einflüsse (Eickhoff).

Schrifttum: Amler, M. H., Johnson, P. L. a. Bevelander, G.: Oral Surg., S. Louis, 11 (1958). — Andrzejewski, G.: Acta Anat., Basel, 35 (1958). — Anson, B. J. a. Bast, Th. H.: Ann. Otol. (S. Louis), 67 (1958). — Bässler, R.: Frankf. Z. Path., 69 (1958/59). — Bargmann, W.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958). — Bargmann, W. u. Knoop, A.: Z. Zellforsch., 49 (1959). — Bargmann, W. u. Knoop, A.: Z. Zellforsch., 50 (1959). — Becker, R.: Dtsch. zahnärzl. Z., 14 (1959). — Benoit, P. E.: Anat. Rec., 134 (1959). — Brizee, K. R., Calton, F. M. a. Vitale, D. E.: Anat. Rec., 130 (1958). — Büchner, Fr.: Ärztl. Forsch., 13 (1959). — Büchner, Fr., Mölbert, E. u. Thale, L.: Beitr. path. Anat., 121 (1959). — Cohen, A. J. a. Philpott, S.: Amer. J. Anat., 103 (1958). — Cooley, L. M. a. Goss, R. J.: Amer. J. Anat., 102 (1958). — Cossel, L.: Klin. Wschr., 37 (1959). — Dabelow, A.: Verh. Anat. Ges. (1958). — Dyke, Rh. H. van a. Detwiler, S. R.: Anat. Rec., 131 (1958). — Eickhoff, W.: Frankf. Z. Path., 69 (1958/59). — Ford, C. E., Jacobs, P. A. a. Lajtha, L. G.: Nature (London), 181 (1958). — Fuchs, W. A., Rüttimann, A. a. del Buono, M. S.: Schweiz. med. Wschr., 89 (1959). — Gilbert, G. J.: Anat. Rec., 132 (1958). — Gillilan, L. A.: J. comp. Neurol., 110 (1958). — Greenwald, G. S.: Anat. Rec., 130 (1958). — Grundmann, E.: Klin. Wschr., 37 (1959). — Guth, L.: Anat. Rec., 130 (1958). — Hackl, H.: Brun's Beitr. klin. Chir., 198 (1958). — Hasegawa, M.: Embryologia (Nagoya), 4 (1958). — Horstmann, E. u. Meves, H.: Z. Zellforsch., 49 (1959). — Hunt: Anat. Rec., 130 (1958). — Korkhaus, G.: Fortschr. Kiefer. u. Ges. Chir., 4 (1958). — Krarup, B.: Acta oto-laryng. (Stockholm). Suppl., 140 (1958). — Langreder, W.: Geburtsh. u. Frauenheilk., 18 (1958). — Leblond, C. P. a. Messier, B.: Anat. Rec., 132 (1958). — Oehlert, W., Schultze, B. u. Maurer, M.: Beitr. path. Anat., 119 (1958). — Overzier, C.: Acta endocr. (Kbn), 20 (1955). — Pease, D. C. a. Schultz, R. L.: Amer. J. Anat., 102 (1958). — Portele, K.: Ges. path. Wien, 28 (1958). — Raabe, K.: Z. mikr.-anat. Forsch., 64 (1958). — Ramirez, A. B., de Paolo, D. u. Schulz, H.: Klin. Wschr., 37 (1959). — Reger, J. F.: Anat. Rec., 130 (1958). — Richardson, K. G.: Amer. J. Anat., 103 (1959). — Rouiller, C. a. Bernhard, W.: J. Biophys. Cytol. Suppl., 2 (1956). — Rüttner, J. R. u. Vogel, A.: Verh. Dtsch. Path. Ges. (1958). — Sander, E.: Anat. Anz., 106 (1959). — Scarpelli, D. G. a. Pearse, A. G. E.: Anat. Rec., 132 (1958). — Schulz, H.: Beitr. path. Anat., 119 (1959). — Schulz, H. u. Hiepler, E.: Klin. Wschr., 37 (1959). — Siadat-Pour, A.: Beitr. path. Anat., 120 (1959). — Spassova, J. M.: Z. mikr.-anat. Forsch., 65 (1959). — Vollrath, L.: Z. Zellforsch., 50 (1959). — Wanke, M.: Z. Zellforsch., 50 (1959). — Weißenfels, N.: Z. Naturforsch., 13b (1958). — Wislocki, G. B. a. Leduc, E. H.: J. comp. Neurol., 101 (1954). — Zelander, T.: Z. Zellforsch., 49 (1959). — Zenker, W.: Mschr. Ohrheilk., 92 (1958).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. J. Hett, Erlangen, Eichenweg 7.

Gerichtliche Medizin

von K. WALCHER

Statistische Betrachtungen zur Trunkenheitsdiagnose und zur Anwendbarkeit der Nystagmusprobe (mit praktischen Versuchen) stellte Lommer an (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 [1959], S. 281). Verf. weist auf die nicht seltenen Diskrepanzen zwischen der Blutalkoholkonzentration einerseits und der Trunkenheitsdiagnose des das Blut entnehmenden und den üblichen Fragebogen ausfüllenden Arztes andererseits hin. Die in dem Fragebogen aufgeführten zu prüfenden Symptome entbehren zu einem erheblichen Teil der Objektivierbarkeit, sie unterliegen in erheblichem Maße der subjektiven Schätzung seitens des Arztes. Nach statistischer Auswertung verschiedener Tabellen über die Ergebnisse der Prüfung auf die einzelnen Symptome, auch in zeitlicher Hinsicht sowie bezüglich der Koordinierung zur Diagnose des Trunkenheitsgrades, behandelt Verf. die als „objektiv" erscheinende, in ihrem diagnostischen Wert der Blutalkoholprobe ziemlich entsprechende Nystagmusprobe, die ganz auf die Verhältnisse im Polizeirevier (wo der blutentnehmende Arzt zumeist untersucht) abgestimmt ist: Sie kann dort wie überall ohne Hilfsmittel eines Laboratoriums durchgeführt werden und ist weitgehend unabhängig vom Willen des Untersuchten (im Gegensatz zu den meisten sonstigen diagnostischen Prüfungen). Von den letzteren sind nur die Proben verhältnismäßig brauchbar, die vom Untersuchten (vorwiegend) nicht als solche erkannt werden (Gang, Benehmen, Sprechweise, Urteilsfähigkeit). Blindgang und Zeigeversuch sind diesen gegenüber wenig brauchbar. Verf. empfiehlt Verwertung der Trias: Intuitives Erfassen, Schätzungsmethoden und zusätzlich die messende **Nystagmusprobe.** Letztere wurde bisher in Köln nach dem Vorschlag von Taschen in einigen tausend Fällen angewandt und habe sich aber auch anderwärts bewährt (Taschen u. a., Med. Mschr., 25 [1955]). Die praktische Durchführung der Nystagmusprobe nach Taschen gestaltet sich wie folgt: „Nach Unterrichtung über den Gang der Probe wird die aktiv mitwirkende Versuchsperson vom Untersucher in 10 Sekunden fünfmal exakt um die Körperlängsachse gedreht. Der Kopf soll keine Kreiselbewegung machen, die Füße drehen auf der Stelle. Beim Anhalten soll das Gesicht möglichst wenig in entgegengesetzten Drehsinn geraten. Mit dem Anhalten gibt der Untersucher die Stoppuhr frei, der Untersuchte fixiert einen in Sehweite gehaltenen Finger oder Bleistift. Wenn der grob- bis mittelschlägige Nystagmus nicht mehr erkennbar ist, wird gestoppt. Eine Wiederholung soll erst nach längerer Pause erfolgen. Die Augen dürfen nicht geschlossen werden. — Fehlerquellen der Methode seien vorzugsweise: nicht strengaxiale Drehung des Probanden, verschiedene Dreh-Beschleunigung und -verzögerung und Zweifel über das Ende des ohne Hilfsmittel beobachteten Augenruckens. Für weitere Untersuchungen sei deshalb eine kritische Bemerkung der Untersucher über die praktische Durch-

führbarkeit der Probe unerläßlich, weil sie nicht unter den Bedingungen des Trinkversuches mit willigen und eingeübten Personen prüfen. Verf. empfiehlt die Unterscheidung von nur fünf „vereinfachten Trunkenheitsdiagnosen" entsprechend der Dauer des Nystagmus beim Versuch.

B. Forster u. H.-J. Starck (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 [1959], S. 66): **Über die Hell- und Dunkel-Adaptation unter Alkoholeinfluß.** Nach kurzer Besprechung des Schrifttums über diesen Gegenstand wird eine eigens ausgearbeitete Methodik (s. Originalarbeit!) beschrieben, mit der die Hell-Anpassung des Auges mit Hilfe der Einstellungszeit des Gleichgewichts an gegebene Leuchtdichten gemessen wird. Dabei zeigt sich eine meßbare Verlängerung der Hell- und Dunkel-Anpassung des Auges bei Alkoholwirkung. Verzögerter Adaptationsablauf kann zu Erscheinungen der Nachtblindheit sowie zu erhöhter Blendungsempfindlichkeit führen.

O. Grüner stellte **Untersuchungen über die Verteilung des Alkohols zwischen Wasser und Körperfett** an. (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 [1949], S. 235). Bei der Verteilung des Alkohols im Körper spielen die Löslichkeitsverhältnisse der einzelnen Körpergewebe eine wichtige Rolle, neben der Diffusionsgeschwindigkeit, der Gefäßversorgung der Organe usw. Der Wassergehalt der einzelnen Organe ist im wesentlichen maßgebend für die Konzentration des Alkohols in denselben, wie frühere Untersuchungen (Lit.) ergaben. Die Klärung der Frage, ob das Fettgewebe (bis zu 35% des Körpergewichts) mehr Alkohol aufnehmen kann, als seinem Wassergehalt entspricht, war Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen. Carpenter (J. Pharmacol. 37 [1929], S. 217), hatte zwischen Blut und Fett ein Verteilungsverhältnis des Alkohols von 1 : 0,1 gefunden. Der Wassergehalt des Fettes mußte bei jedem Versuch (technische Angaben s. Orig.-Arbeit) neu bestimmt werden, da er nach den Untersuchungen des Verf. zwischen 3,7 und 16,5% schwankt. Der Verteilungskoeffizient zwischen wasserfreiem Körperfett und Wasser wurde bei Zimmertemperatur mit 0,018 bestimmt. Das Körperfett spielt also als „Alkohol-Lösungsmittel" im Körper praktisch keine Rolle.

Unter Hinweis auf die besonders starke Gefährdung älterer und alter Menschen durch den heutigen Großstadtverkehr wertet Bschor in einer Arbeit: **Über Leistungswandel im Alter im Hinblick auf Verkehrsfragen** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 [1959], S. 100) statistische Ermittlungen in Westberlin aus. Die Statistiken betreffen: 1. die Altersverteilung von 300 Verkehrstoten in Westberlin 1956, bezogen auf 100 000 Einwohner der einzelnen Alters-Dekaden, 2. die Schuldverteilung bei 300 tödlichen Straßenverkehrsunfällen. Verf. führte zusammen mit Klein Reaktionszeituntersuchungen im Ablauf psychomotorischer Funktionen durch. Von den mannigfachen Ergebnissen der Auswertungen der Statistiken und der erwähnten Untersuchungen sei hervorgehoben, daß bei älteren Menschen aus gewissen Berufskategorien (ehemalige Beamte usw.) wichtige kompensatorische Kräfte gegenüber den psychischen und psychomotorischen Abbau-Vorgängen wirksam sind. Diese sind nichts „Zusätzliches", sondern unmittelbarer Ausdruck der geistig-seelischen Gesamtorganisation, und sie werden von den Haltungen und Gewohnheiten, die sich im Laufe des Lebens herausgebildet haben, mitgeformt. „Die Objektivierung solcher Kompensationskräfte und die Abschätzung ihrer Wirksamkeit ist schwierig." „Der Schwerpunkt weiterer Forschung dürfte hier zu sehen sein, nicht nur zur Erleichterung der Begutachtung alter Menschen, sondern auch im Interesse einer Verkehrsplanung, die allen Verkehrsteilnehmern, auch dem starken Anteil der älteren, gerecht wird."

Über Untersuchungen zu der Frage: **Verkehrstüchtigkeit und Kurz-Narkotika** berichtet N. Klein (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 49 [1959], S. 187). Verf. registrierte den optokinetischen Nystagmus nach verschiedenen Kurznarkosen an zahlreichen klinischen Fällen. Zentrale Ausfälle bestehen erheblich länger als allgemein angenommen wird. Auch der sog. Endstellungsnystagmus ist in der postnarkotischen Phase deutlich positiv. Diese recht einfache Prüfung wird dem Praktiker für die Beurteilung der Straßenfähigkeit nach einer Narkose empfohlen.

J. Gerchow: **Zur Methodik der Feststellung und Bewertung alkoholbedingter Persönlichkeitsveränderungen** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 49 [1959], S. 70). Der „Schriftänderungstest" eignet sich zur Feststellung alkoholbedingter Persönlichkeitsveränderungen. Bei geringer Alkoholwirkung nimmt die Schreibleistung zunächst zu (Anstieg der Reaktionsleichtigkeit). Gleichzeitig aber, schon bei 0,5‰ in der Resorptionsphase, nimmt die Gleichförmigkeit und Regelmäßigkeit der Schrift ab (Ablenkbarkeit, Sorglosigkeit, Flüchtigkeit). Der Test bestätigt somit die Auffassung, daß ein Blut-Alkoholgehalt von 1‰ im Straßenverkehr nicht mehr vertretbar ist.

Der 4. Strafsenat des Bundesgerichtshofes hat in einem Grundsatzurteil — 4 StR 517/58 — vom 6. III. 1959 zur **Frage der unbedingten Fahruntüchtigkeit von Kraftradfahrern unter Alkoholeinwirkung** Stellung genommen. Er kommt zu dem Ergebnis, daß ein Kraftradfahrer bei einem Blutalkoholgehalt von 1,3‰ als unbedingt fahruntüchtig anzusehen sei (Bundesgesundheitsblatt, 2. Jahrg., Nr. 25 vom 4. 12. 1959). In der Begründung des Urteils wird darauf hingewiesen, daß der BGH, seit der grundlegenden Entscheidung seines 3. Strafsenates vom 5. 11. 1953 — 3 StR 504/53 — in ständiger Rechtsprechung angenommen hat, daß Kraftfahrer allgemein bei einem Blutalkoholgehalt von 1,5‰ mit Sicherheit fahruntüchtig seien. Ein Gegenbeweis, z. B. durch Vornahme nachträglicher Fahrproben oder sonstiger Alkoholbelastungsversuche werde demgegenüber nicht mehr zugelassen. — Das jetzt ergangene Grundsatzurteil stimmt der Herabsetzung des von der Rechtsprechung bisher mit 1,5‰ angenommenen allgemeinen Grenzwertes unbedingter Fahruntüchtigkeit für Kraftradfahrer grundsätzlich zu und schließt sich damit einem Sachverständigen-Gutachten an.

O. Grüner berichtet über Versuche hinsichtlich **der konstitutionellen Unterschiede der Alkoholwirkung** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 49 [1959], S. 84). Bei 40 Alkoholversuchen an 30 Versuchspersonen (1 g Alkohol/kg Körpergewicht) wurden verschiedene Aufmerksamkeitsqualitäten geprüft. Dabei traten die konstitutionsspezifischen Unterschiede zwischen Pyknikern und Leptosomen deutlicher als normalerweise zutage. Bei den Pyknikern ging die Alkoholwirkung vorwiegend auf Kosten der konzentrativen, bei den Leptosomen auf Kosten der distributiven Aufmerksamkeit; letztere zeigten häufig röhrenförmige Einengung des Gesichtsfeldes, periphere Reize wurden nicht oder mangelhaft wahrgenommen. Die Leistungen beim Bourdon-Test wurden in der Hälfte der Versuche mit Reaktionszeitmessungen gekoppelt. Zur Bestimmung des Körperbau-Typus wurde der von *Hoehne* für Reihendiagnostik angegebene Schnelltest verwendet, außerdem wurde neben den allgemeinen morphologischen Merkmalen der Pigment-Index und der Brust-Schulter-Index nach *Kretschmer* berücksichtigt, auch der Fragebogen nach *van der Horst* (bei *Kretschmer*) wurde zur Sicherung der Konstitutionsdiagnose herangezogen. Die Methodik der Versuche ist in der Originalarbeit nachzusehen. Einleitend wird auf die jahrhundertealte Kenntnis der Tatsache hingewiesen, daß die Temperamente verschieden auf Alkohol reagieren, sowie auf die Affinität der Temperamente zu den Körperbautypen nach *Kretschmer*.

J. Gerchow u. V. Sachs berichten in einer Schrift **Experimentelle Untersuchungen über Promill-Ex** (Kiel 1959) über Versuche mit einem „Ernüchterungsmittel" obigen Namens. Freiwillige Versuchspersonen von verschiedenstem Konstitutionstypus wurden herangezogen. Die zahlreichen Versuchsergebnisse zeigten, daß dieses Mittel psychische Alkoholwirkungen nicht abschwächen, die Resorption des Alkohols nicht herabsetzen oder verhindern und sein chemisches Verhalten im Körper nicht verändern kann. Das Präparat trage demnach eine irreführende Bezeichnung. Wegen des Gehaltes einer Kapsel Promill-Ex von etwa 0,07 g Koffein wird eine Enthemmungssteigerung für möglich gehalten. Nach Ansicht der Verff. würde die Anwendung des Mittels, selbst wenn es den Blutalkoholspiegel senken könnte, die Rechtssicherheit erheblich gefährden. Eine umgehende Aufklärung der Öffentlichkeit allein könne demnach Schaden verhüten helfen. (Ref. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 49 [1959], S. 318.)

E. Burger u. R. Becher führten in einer Arbeit: **Inwieweit lassen sich einschläfernde Medikamente unbemerkt beibringen?** (Arch. Toxikol. 17 [1959], S. 214, ref. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 48 [1959], S. 644) Geschmacksproben mit Betäubungs- und Schlafmitteln durch, die in verschiedenen Konzentrationen Kaffee, Tee, Fruchtsäften, Milch und alkohol. Getränken zugesetzt wurden. Morphinhydrochlorid, Morphin-Atropin, Evipan, Luminal und Phanodorm fielen auch bei toxischen Dosen nicht auf (bei ahnungslosem Trinken). Alkalisch reagierendes Evipan-Natrium kann deutliche geruchliche und auch Farb-

änderungen bewirken. Medinal in toxischen Dosen ergibt seifigen Geschmack. Bei Luminal schmeckten schon therapeutische Dosen in alkoholfreien Getränken bitter. Megaphen erscheint ungeeignet zu unbemerkter Beibringung, weil es schon bei therapeutischen Dosen scharf, brennend schmeckt und meist die Getränke aufhellt.

W. Laves berichtet über **Einrichtungen zur Bestimmung der natürlichen Radioaktivität zur Analyse isotopenbehandelter Verstorbener** am **Institut für gerichtl. u. Versicherungsmed. der Univ. München** (Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 [1959], S. 179). Eine sehr wichtige prophylaktische Aufgabe der gerichtl. und Versich.-Med. ist, im Hinblick auf die wissenschaftl., klinische und industrielle Anwendung der Isotopen und der Atomenergie, die Feststellung der natürlichen Radioaktivität an Verstorbenen, die Aufdeckung einer Infektion mit Isotopen, die Ermittlung der postmortal noch vorhandenen Aktivität nach Isotopenbehandlung. Die technischen Einzelheiten der — offenbar bisher einzigartigen — Anlagen werden beschrieben.

H. Felten bringt anhand von 15 selber beobachteten Fällen (Fortschr. Neurol. Psych., 26 [1958], S. 443—470; ref. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 48 [1959], S. 614) nach ausführl. Lit.-Angaben eine Überprüfung der Pathologie, Physiologie und Klinik der **zerebralen Fettembolie** (die ja auch gerichtsärztlich zumal bei den häufigen unmittelbar oder mittelbar tödlichen Verkehrsunfällen eine erhebliche Rolle spielt. Ref.) Der Ausdruck „Fettembolie" bei Erfrierungen, Verbrennungen, Narkosen, Kreislaufkollaps und septischen Erkrankungen wird als unrichtig abgelehnt. Verf. unterscheidet zwischen a) terminalen oder gar postmortalen Entmischungen und Einschwemmungen, b) dem patho-physiologischen Vorgang der Fetteinschwemmung und c) dem klinischen Bild der Fettembolie. Letzteres ist nicht leicht zu diagnostizieren, zumal in atypischen Fällen, trotz gewisser Laboratoriumsuntersuchungen wie Fettbestimmungen in Blut und Urin, Bestimmungen der Serumlipase im Blut. Bedeutungsvoll für die Embolie ist die Quantität und die Qualität des Fettes sowie das Verhalten des Kreislaufes. Außer der klassischen Verlaufsform: Auftreten der Zerebralsymptome am 1. oder 2. Tag (nach Passage des Lungenkreislaufes) unterscheidet Verf. eine perakute Form (ohne Erwähnung des bei solchen Fällen zumeist offenen Foramen ovale) und eine protrahierte. Petechien der Haut, Lungen-Röntgenbefunde, Blutbild- und Augenhintergrundveränderungen haben durchschnittlich weniger diagnostischen Wert als, freilich zumeist nur im positiven Sinn, der Befund von Fett im Liquor. Die weiße Hirnsubstanz (Purpura cerebri) zeigt die Mikroembolien (Ringblutungen) sowohl wegen der häufigeren Anastomosen der Hirnrinde als auch wegen des geringeren Kalibers der Markgefäße. Parenchymveränderungen des Markes wurden schon zwei Stunden nach dem Trauma, voll ausgeprägte Nekrosen nach 24 Stunden nachgewiesen.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. K. Walcher, München 15, St.-Pauls-Platz 9.

Buchbesprechungen

G. Jentschura: **Beschäftigungstherapie.** Einführung und Grundlagen. Unter Mitarbeit zahlreicher Autoren. Mit einem Vorwort von Prof. Dr. med. K. Lindemann. 300 S., 125 Abb., Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1959, Preis: Gzln. DM 45,—.

Von hervorragenden Klinikern und Praktikern wurde dieses fundamentale Sammelwerk der Beschäftigungstherapie geschaffen. Neben der Krankengymnastik und Arbeitstherapie steht heute diese erst neuerdings systematisch in den Heilplan chronischer Krankheitsfälle eingebaute Behandlungsmethode durch speziell ausgebildete medizinische Hilfskräfte. Die „Beschäftigungstherapeutin" organisiert und kontrolliert eine aktive Betätigung des Patienten, welche zu seiner Gesundung beiträgt und ebenso wie die beiden anderen Verfahren dem Ziel der Wiedereingliederung (Rehabilitation) dient. — Im Vorwort des Buches gibt K. Lindemann einen Überblick der Bedeutung solcher Beschäftigungstherapie und Hinweise für die praktische Durchführung von Lehrgängen bis zum Abschluß mit staatlicher Anerkennung als BT. Einleitend erinnert G. Jentschura an die medizin-historischen Initiatoren der Beschäftigungstherapie in Frankreich, Deutschland, der Schweiz und Amerika — wie beide Weltkriege mit ihren verheerenden Krankheitsfolgen diese Behandlungsart mit in den Vordergrund der Heilmaßnahmen gerückt haben. Hierbei geht es um die Behandlung des kranken Menschen, nicht die Therapie der Krankheit selbst — darum erfordert diese Aufgabe eine „harmonische Persönlichkeit" mit festem Charakter und pädagogischen Fähigkeiten (Lindemann). Notwendiges Rüstzeug sind außerdem gute Kenntnisse von Bau und Funktionssystem des menschlichen Körpers sowie Erfahrungen der Psychologie von Kindern und Erwachsenen. Hinzu kommt die gründliche Ausbildung in den verschiedenen handwerklichen Fachgebieten — im Gegensatz zum ungelernten Typ der alten „Basteltante". Trotzdem soll die Beschäftigungstherapie kein Leistungstraining sein, wenngleich damit wieder eine Erziehung zur Dauerleistung einer nutzbringenden Tätigkeit angestrebt wird. — Das erste Kapitel von E. M. Rudel erläutert die handwerklichen Fertigkeiten der Beschäftigungstherapie: Weben, Peddigrohrarbeiten, Knüpfarbeiten, Bastarbeiten, Filieren, Klöppeln, Occhi, Papp- und Papierarbeiten, Buchbinden, Tonarbeiten, Holzarbeiten, Arbeiten aus Röhrenknochen und Kokosnuß, Metalltreibarbeiten, Stoffdruck, Haushaltsarbeiten und Selbsthilfe im täglichen Leben zur Körperpflege, Bekleidung, Verpflegung, Schul- und Berufstätigkeit. — Das zweite Kapitel von G. Jentschura befaßt sich erschöpfend mit den Problemen der Beschäftigungstherapie in der Orthopädie und Unfallheilkunde hinsichtlich Organisation und technischer Durchführung bei den verschiedenen pathologischen Skelettsituationen im Kindesalter und bei Erwachsenen. — Ein drittes Kapitel von H. Gardemin bringt die funktionelle Beschäftigungstherapie mit den allgemeinen Grundlagen der funktionellen Anatomie und der angewandten funktionellen Beschäftigungstherapie. — Das vierte Kapitel von W. Langer demonstriert die spezielle Beschäftigungstherapie bei der Behandlung von Tuberkulosekranken, welche gerade während der isolierenden Heilstättenzeit vor „dummen Gedanken" und „Müßiggang als aller Laster Anfang" bewahrt werden müssen. — Im fünften Kapitel von H. W. Janz u. Fr. Hillers ist die Beschäftigungstherapie in der Psychiatrie ausführlich dargestellt: Nach den allgemeinen Grundlagen dieses Sondergebietes sind die einzelnen Formen seelischer Störungen als Indikationen für die Beschäftigungstherapie beschrieben. Dann folgen grundsätzliche Hinweise zur Methodik der psychiatrischen Beschäftigungstherapie. — Am Schluß des Buches findet sich ein gutes Literaturverzeichnis, außerdem ein Nachweis für Geräte- und Materialbeschaffung und auch ein orientierendes Sachregister. — Zweifellos wird dieses inhaltlich wie technisch bestens ausgeführte Symposion der klinischen Beschäftigungstherapie einen großen Kreis von Ärzten ansprechen — Orthopäden, Chirurgen, Internisten, Psychiater, Sozialmediziner und interessierte Praktiker — aber ebenso alle Pädagogen, die sich mit Kranken-Betreuung und Krüppel-Psyche befassen. Für den Lehrgang der Beschäftigungstherapie liegt hiermit ein brauchbarer Leitfaden vor und auch für die krankengymnastische Ausbildung stellt das Buch eine wertvolle Ergänzung dar.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. rer. nat. *Rupprecht Bernbeck*, München

H. Redetzky und H. Thiele: **Herz- und Kreislauferkrankungen.** Aktuelle diagnostische und therapeutische Probleme. (Schriftenreihe der ärztlichen Fortbildung IV.) 200 S., 66 Abb., Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1959, Preis brosch. DM 18,90.

Von den Herausgebern werden ausgewählte Vorträge aus einem 1957 abgehaltenen Fortbildungslehrgang über „Herz-Kreislaufstörungen" vorgelegt. Es erhebt sich immer die Frage, ob es verlohnsam ist, gerade Fortbildungstagungen, welche in ihren Vorträgen nicht den allerneuesten Stand, sondern den gesicherten Fundus von Wissenschaft und klinischer Lehre wiederzugeben haben, zu verlegen, besonders wenn sie erst 2 Jahre nach der Tagung erscheinen können. Wenn man aber diese Sammlung durchsieht, dann möchte man sich doch zu einer bedingungslosen Zustimmung angeregt sehen. Diese Vortragssammlung gibt auf vielen heute besonders aktuellen Gebieten dem kardiologisch Interessierten so viel Neues in übersichtlicher Form, daß sie praktisch als Ergänzungsband altbewährter Standardwerke angesehen werden kann. Beginnend mit einigen physiologischen Kapiteln wird über die Diagnostik von Myokardinfarkt, Endokarditis und Perikarditis, vor allem auch den angeborenen Herzfehlern eine ausführliche Darstellung gewidmet. Bei der Besprechung der Kreislaufsituation in der Pubertät ist ein wenig enttäuschend, daß bei der Therapie zwar zahlreiche medikamentöse Ratschläge gegeben, das einzig Erfolgversprechende aber, das Training durch physikalische Behandlung, Spiel und Sport, nur in einem einzigen Satze berührt wird. Darstellungen über Angiokardiographie und Herzkatheterismus folgen Kapitel der Therapie (Digitalis, Diuretika, Antikoagulantien, Diät und Hochdruckbehandlung) sowie als besonders begrüßenswert eine Untersuchung über „Bluttransfusion und Herz und Kreislauf". Gerade dieses Kapitel erscheint wichtig, um die Indikation, Kontraindikation und Schädigungsmöglichkeiten dieses durchaus nicht indifferenten Eingriffes zu umreißen. Ein Abschnitt über Fragen aus dem Gebiet der Kreislaufbegutachtung beschließt die Sammlung, der weite Verbreitung gewünscht werden kann.

Prof. Dr. med. *M. Hochrein,* Ludwigshafen/Rh.

Beiträge zur Fertilität und Sterilität, Vorträge, gehalten auf der Gründungstagung der Deutschen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität in München am 17./18. 5. 1958. Herausgegeben von Rudolf Fikentscher. (Beilageheft zur Zeitschrift für Geburtshilfe, Band 152.) 97 S., 10 Abb. u. 4 Tab., Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart, 1959, Preis geh. DM 19,—.

Die Gründungstagung der Deutschen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität war mit einer Reihe von Vorträgen verbunden. Der vorliegende Band enthält auf den ersten Seiten die Eröffnungsansprache und die Einzelheiten über die Wahl des Präsidenten und die Ziele der Gesellschaft. Entsprechend der Beteiligung verschiedener medizinischer Disziplinen an der Gesellschaft finden sich Beiträge von Gynäkologen, Dermatologen seitens der Humanmedizin und Gynäkologen aus der Tiermedizin. Die Themen gaben einen Überblick über die Diagnose der weiblichen Sterilität (De Watteville), über die Irrwege der Gase während der Tubendurchblasung (Palmer und Vallve), Probleme einer Untersuchungsstelle für kinderlose Ehepaare (Rauscher), die Möglichkeiten und Grenzen der Sterilitätsbehandlung (Kühnelt). Weitere Vorträge betreffen die Fruktose im menschlichen Sperma (Vasterling), die Bedeutung der Infektionskrankheiten für die männliche Infertilität (Doepfmer), die Therapie der männlichen Infertilität und das Reboundphänomen (Heinke, Winzeler, Tillmann). Dem weiblichen Sektor widmen sich wieder Thomas und Leuxner, Kaiser, Mayer, Hüter, Topp, Burger und Döring, Will, Semm. Es führt zu weit, alle Vorträge in ihrem Inhalt zu referieren. Es genügt, festzustellen, daß die Redner der Gründungstagung versuchten, in ihren Vorträgen einen Überblick über Ursachen und Diagnostik sowie Therapie und Beratung infolge männlicher und weiblicher Sterilität zu geben. Weitere Sonderhefte der Zeitschrift für Geburtshilfe als Beiträge zur Fertilität und Sterilität sind zu begrüßen.

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. *S. Borelli,* München

Arnold Graffi und Heinz Bielka: **Probleme der experimentellen Krebsforschung.** 560 S., 128 Abb., 61 Tabellen, Akademische Verlagsgesellschaft, Geest & Portig K.-G., Leipzig, 1959, Preis Gzln. DM 38,—.

In den letzten Jahren sind im deutschen Schrifttum verschiedene Zusammenfassungen über Krebsforschung und ihre Probleme erschienen. Die Bearbeitung durch verschiedene Autoren spiegelt in der Gegenüberstellung die im Wesen der Sache liegende Mannigfaltigkeit der Probleme der Krebsforschung wider, wobei sich zugleich die subjektive Einstellung der Verfasser zu erkennen gibt. Das vorliegende Buch behandelt das Gebiet der Krebsforschung in den folgenden Kapiteln: Die kanzerogenen Reize; das Schicksal kanzerogener Substanzen im Organismus; die experimentelle Tumorerzeugung; Histologie und Zytologie der Geschwulstbildung; Zytologie der Tumorzelle; Biochemie der Tumoren; Tumorentstehung durch virusartige Agentien und Theorien über die biologische Natur der Kanzerisierung. Wie die Autoren im Vorwort betonen, haben sie die ätiologischen Fragen und die der Geschwulstbildung bewußt bevorzugt. Sie haben darauf verzichtet, das Problem der Tumorbeeinflussung abzuhandeln, das natürlich auch ein wichtiges Gebiet der experimentellen Krebsforschung darstellt. So liegt in der Erfassung des Gesamtstoffes eine Beschränkung vor, die aber zugleich einen Vorteil darstellt, da das Gebiet der Krebserzeugung unter Einbeziehung der eigenen Arbeiten der Autoren sehr vollständig dargestellt ist. Daß im Kapitel Biochemie der Tumoren auch die neuere amerikanische Literatur erfaßt ist, muß dankbar begrüßt werden, da die zumal in Deutschland sehr betonte Atmungsschädigung in Krebszellen sich nur als eine relative im Verhältnis zum Glukoseumsatz herausgestellt hat. Insgesamt 2206 Literaturzitate machen das Buch zu einem wertvollen Wegweiser zur Originalliteratur. Das Buch kann sowohl dem unmittelbar auf dem Gebiet der Krebsforschung Arbeitenden empfohlen werden wie auch allen, die eine Information hierüber suchen. Die westdeutschen Verleger sollte dieses Buch zum Nachdenken anregen, wie hoch sich wohl der Preis eines so vorzüglich ausgestatteten Buches mit 128 Abbildungen bei uns stellen würde. Wenn wissenschaftliche Bücher noch Studenten und jüngeren Assistenten zugänglich sein sollen, so muß das Preisniveau der wirtschaftlichen Situation des zu erwartenden Leserkreises angepaßt sein. Diese Voraussetzung erfüllt dieses Buch dankenswerterweise auch.

Prof. Dr. phil. *Hans Lettré,* Heidelberg

KONGRESSE UND VEREINE

20. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Kassel

vom 14. bis 17. Oktober 1959

(Schluß)

W. Schmid und Kinzlmeier, Erlangen, berichteten über ihre **Untersuchungen über die Serotoninkonzentration im Blut** bei 230 Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen. Dabei fanden sie die 5-Hydroxytryptamin-Ausscheidung bei Magenresezierten und Patienten mit Leberzirrhose vermindert. Im übrigen hatten sie sonst normale Ergebnisse.

In der Diskussion berichtete W. Schmid, Erlangen, über ein Gallenblasenkarzinom mit erhöhter Serotoninausscheidung. Hofstedter wies auf die Bedeutung der Irgapyrintherapie bei Arthralgien hin, und Richter berichtete über einen Fall von Akanthosis nigricans, Darmkarzinom, Flush sowie erhöhter Serotoninausscheidung. W. Selberg, Hamburg, zeigte die geographische Verschiedenheit gerade bei der endokrin nervösen Enteropathie auf, die es z. B. in Hamburg nicht gibt. Über die Häufigkeit des Karzinoidsyndroms gab er an, daß 140 Fälle im Jahre in der Bundesrepublik mit dieser Krankheit sterben, davon haben 20—30 Fälle eine Herzbeteiligung.

H. Berning und Götze, Hamburg, berichteten über **septische Komplikation von Sigmadivertikeln.** Die Divertikulitis tritt jetzt infolge der zellulosearmen Ernährung und der mangelnden Bewegung häufiger auf. Bei einer kryptogenetischen Sepsis soll man an dieses Krankheitsbild denken und nach der Erfahrung der Autoren eine einzeitige Resektion durchführen.

G. Glaubitt und Kapischke, Hamburg, sahen bei ihren Untersuchungen über die **Elektrobilanz bei Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi und Gastroduodenitis** bei starken Veränderungen der Natriumchloridausscheidung im Harn eine fehlende Auswirkung auf die Elektrolyte im Magensaft und Speichel.

Cheli, Genua, führte an 98 Fällen eine **Saugbiopsie des Duodenums** durch. Er verwendet einen halbsteifen Schlauch von 0,6 cm Durchmesser, der 1,2 m lang ist. Der Unterdruck wird durch eine Spritze erzeugt, das Einführen erfolgt unter röntgenologischer Kontrolle und dauert im Mittel 15 Minuten. In 92 Fällen erhielt er ein gutes Material, zweimal war die Materialmenge nur gering, viermal gelang eine Pyloruspassage nicht. 40 Untersuchungen wurden an Gesunden durchgeführt, 58 bei verschiedenen Krankheiten. 59mal wurde normale Schleimhaut gewonnen, 33mal fanden sich entzündliche Veränderungen mit Oberflächen-, interstitieller und atrophischer Duodenitis.

C. Krauspe, Hamburg, sprach über die **pathologische Anatomie der Ileitis terminalis.** 1932 wurde die Ileitis terminalis als selbständiges Krankheitsbild von *Krohn* abgegrenzt. In Deutschland hat unter vielen anderen besonders *A. W. Fischer* darüber gearbeitet. Auffallend ist das Nebeneinander von entzündlichen und tumorösen Bildern. Krauspe warf die Frage auf, ob es überhaupt spezifische anatomische Veränderungen bei dieser Krankheit gäbe. Im Gegensatz zu den USA ist die Ileitis in Deutschland sehr selten. Unter 100 chronischen Enteritiden und Kolitiden fand Krauspe nur 10 Fälle. Die ersten Anfänge sind sehr schwer zu erkennen. Im ersten akuten Stadium finden wir ein starkes Ödem des Darmes und des Mesenteriums, so daß sich prall elastische Verdickungen zeigen. Später findet sich im Darm das Bild eines Kopfsteinpflasters infolge einer Zunahme der entzündlichen Erscheinungen. Die geschwürigen Prozesse dehnen sich aus. Auf der Serosa treten eigenartige Knötchen wie Tuberkel auf. Es handelt sich um z. T. riesenzellhaltige Granulome, so daß das Bild einer spezifischen Granulomatose erscheint.

Das starke Ödem kann zur Verengerung des Darmlumens führen mit multiplen Stenosen. Histologisch findet sich ebenfalls ein gewaltiges Ödem. Die Lymphgefäße sind erweitert. Zeichen einer obliterierenden Lymphangitis mit Wucherungen des lymphatischen Gewebes, ähnlich wie wir es bei der Elephantiasis der Haut sehen. Dies kann ebensogut ein sekundäres Ereignis und nicht Ursache des ileitischen Prozesses sein. Manchmal sind auch die Blutgefäße befallen, dann treten vermehrt Geschwüre auf, ähnlich wie bei der Ruhr, als Folge von Kreislaufstörungen. Stase und Peristase zeigt sich wie bei jeder entzündlichen Reaktion, z. B. wie beim Erythematodes. Krauspe betonte nochmals, wie schwierig es ist, eine eindeutige morphologische Diagnose in diesem Fall zu stellen, und wie sehr sich die Notwendigkeit der Zusammenarbeit der einzelnen Fachdisziplinen gerade auch an diesem Krankheitsbild zeigt. Im dritten chronischen Stadium der Krankheit kommt es nun zur fortschreitenden Bindegewebsentwicklung mit gewaltigem Fibrom mit einer Verdickung der Darmwand von maximal 4 cm und einer Hypertrophie der Muskularis. Folge davon ist die Verengerung des Lumens. Die Entzündung breitet sich aus, indem sie die Darmwand überschreitet. Es kommt zur Adhäsion, schließlich zu Fistelbildungen in den benachbarten Dünndarmschlingen, in den Dickdarm, ins Mesenterium, ins retroperitoneale Gewebe, in die Bauchdecken und sogar in die Perianalhaut. Der ganze Prozeß kann jahrelang latent verlaufen.

Zur Ätiologie bzw. Spezifität der Erkrankung gab Krauspe an, daß sie von vielen Einzelfaktoren abhängig ist, aber doch als eine Krankheitseinheit anzunehmen ist. Alle Versuche, ein Virus zu finden, sind vergeblich geblieben. Die Abgrenzung gegenüber Tuberkulose und Trauma (Verbrennungen) ist möglich. Die Frage der Allergie ist häufig diskutiert worden. So hat man beobachtet, daß nach Fortfall einer Milchdiät eine Besserung möglich war; aber eine eigentliche Darmallergie sieht anders aus. Sicher spielt die Reaktionslage und die Konstitution eine besondere Rolle. So sind die bindegewebigen Reaktionen bei den einzelnen Individuen sehr unterschiedlich. Nach Meinung Krauspes handelt es sich weniger um ein morphologisches als vielmehr um ein biochemisches Problem.

N. Henning, Erlangen, hob zu Beginn seines Referates über die **Klinik der Ileitis terminalis** hervor, wie selten diese Krankheit ist. Unter 100 000 Patienten in den USA fanden sich 7 Fälle. 90% der Betroffenen sind im Alter von 10—30 Jahren. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Kranken entspricht 56:44. Der berühmteste Ileitispatient war Präsident *Eisenhower,* bei dem die Erkrankung atypisch verlaufen ist.

Wir unterscheiden eine akute Form, die mit Koliken, Fieber bis 39,5 Grad einhergeht. Eine Diarrhöe ist nicht obligat. Selten kommt es zur Haematemesis, Melaena, Purpura, Erythema nodosum, Gelenkschmerzen und Pseudoappendizitis. In 25—50% heilt die akute Form aus.

Die chronische Form weist eine unterschiedliche Anamnesenlänge auf. Eine Anamnese von 1—3 Jahren hatten 50 Fälle, von 3—5 Jahren 56 Fälle, von 5—10 Jahren 33 Fälle.

Beschwerden: Schmerzen treten in 50% der Fälle auf und sind im rechten Unterbauch lokalisiert. Bei Stenosen kommt es zu schweren Koliken. Es findet sich Übelkeit und Erbrechen, häufig Müdigkeit und Schwächegefühl, Diarrhöen sind in zwei Dritteln der Fälle beobachtet worden. Nervöse und psychische Beschwerden, Gewichtsabnahme und Temperaturen kommen vor.

Objektive Befunde: Abmagerung, Blässe, abendliche subfebrile Temperaturen. Als Palpationsbefund zeigt sich eine Resistenz meistens im rechten Unterbauch, ein derber Strang, der durch die letzte Ileumschlinge gebildet wird, auch manchmal ein größerer Tumor, der dann zum Beckenboden absinken kann und von hier aus zu den bereits erwähnten perianalen Fisteln führt. 2—5 Stühle werden pro Tag abgesetzt. Sie sind dünnbreiig, flüssig oder wäßrig und enthalten bereits makroskopisch Schleim. Blutbeimengungen stellen eine

große Ausnahme dar (1%). Regelmäßig findet sich allerdings okkultes Blut, niemals Eiterbeimengungen.

Ferner zeigt sich eine Resorptionsstörung. Dabei ist die Fettresorption gestört, die Glukosetoleranz erniedrigt, und manchmal zeigt sich eine makrozytäre Anämie. In der Regel besteht allerdings eine mikrozytäre Anämie. Die Leukozytenzahl ist normal und nur bei entzündlichen Schüben erhöht. Es besteht eine Eosinophilie von 4—12%.

Die Häufigkeit der Fisteln wird mit 74% angegeben. Die eigentliche Ursache der Fistelbildung ist jedoch unbekannt. Möglicherweise spielen proteolytische Fermente eine Rolle. Wir unterscheiden 1. äußere Fisteln, die vom Ileum zur Bauchwand in 15—26,5% der Fälle ziehen und häufig in den Appendektomienarben liegen; es entleert sich eine fäkulente Flüssigkeit, der Fistelgang verläuft auffallend geradlinig; 2. innere Fisteln mit einer Häufigkeit von 10—35%, sie stellen Verbindungen innerhalb der einzelnen Abschnitte des Gastrointestinaltraktes dar; 3. rektale Fisteln mit einer Häufigkeit von 17,5—31,6%, sie können als Frühsymptom 1—14 Jahre vor Ausbruch der Diarrhöen auftreten. So fand man bei 114 Analfisteln achtmal eine Ileitis regionalis.

Zu den Komplikationen zählt eine Passagestörung in 10%, es kann sich dabei um eine Frühkomplikation (Darmwandödem) oder, häufiger, um eine Spätkomplikation (narbige Stenose) handeln. Als seltene Komplikation werden die freie Perforation, die Blutung, die Pfortaderthrombose und Abszesse angesehen.

Der Verlauf ist in 25—50% akut. Der chronische Verlauf zeichnet sich durch z. T. anfangs monate- bis jahrelange Remission und dann erneute Rezidive aus. Man kann hinsichtlich des Verlaufes drei Gruppen unterscheiden: 1. Neigung zur Ausheilung, 2. keine Tendenz zum anatomischen Fortschreiten, 3. deutliche Progredienz.

Die Diagnose ergibt sich aus der chronischen Diarrhöe mit Leibschmerzen, Fieber, Anämie, Resistenz im Abdomen und Fistelbildung. Die Differentialdiagnose muß bei der akuten Form gegen eine akute Appendizitis und gegen eine akute mesenteriale tuberkulöse Lymphadenitis abgegrenzt werden. Bei der chronischen Form gilt es, die Differenzierung gegenüber einer Colitis ulcerosa regionalis und gegenüber einer Darmtuberkulose zu treffen.

Die Therapie ist in den akuten Fällen und beim Rezidiv, das häufig harmloser ist als der erste Ausbruch der Krankheit, konservativ. Die chirurgische Therapie wird bei Perforationen, Strikturen, Fistelgängen und bei Zeichen der Progredienz erforderlich. Die interne Therapie besteht in der Stressbekämpfung, d. h. in der Befreiung vom Lebensdruck. Bei Fieber ist Bettruhe erforderlich. Es wird eine hochkalorische, kohlehydratreiche Diät mit leicht aufspaltbarem Eiweiß gereicht. Ferner werden Vitamine empfohlen, die Zufuhr von Eisen bei einer Anämie, Bluttransfusion bei einer Infektanämie. Bewährt haben sich als Sulfonamid Taleudron. Antibiotika werden wegen sekundärer Bakterienbesiedlung gemieden. Über die Anwendung von ACTH oder Prednison besteht keine Einigkeit unter den maßgebenden Autoren, obgleich sich manchmal eine sehr schnelle Besserung zeigte. Die Röntgenbestrahlung wird von *Krohn* abgelehnt.

Im postoperativen Stadium finden sich oft mäßige Diarrhöen. Henning berichtet von einem eigenen Fall, bei dem außer dünnen Stühlen nichts zu fassen war und bei dem eine rektale Adrenalinzufuhr ausgezeichnet half.

R. Prévôt aus Hamburg sprach zur **Röntgenologie der Ileitis terminalis.** Die Diagnose regionale Enteritis läßt sich nur auf röntgenologischem Wege stellen. Je nach dem Grad der Entzündung und der Dauer ihres Bestehens können die Symptome sehr unterschiedlich sein. Die Lokalisation ist nicht nur auf den unteren Dünndarm beschränkt. Es werden gleichartige Veränderungen auch am Duodenum und am Dickdarm gefunden. Bei den nicht stenosierenden Formen erinnert das Bild an eine schwere, aber umschriebene Enteritis, mit zunehmender bindegewebiger Infiltration ähnelt der Prozeß einem stenosierenden Tumor. Prästenotische Dilatationen und Ileuszustände sowie Fistelbildungen werden beobachtet.

R. Nissen, Basel, hielt ein Referat über die **Chirurgie der Ileitis terminalis.** Er wies auf Grund seiner eigenen Erfahrungen darauf hin, daß die Erkrankung in den USA deutlich häufiger auftritt und sicher auch einen virulenteren Verlauf aufweist. Es handelt sich um eine lebenslange Krankheit, die durch ihre mechanische Komplikation gekennzeichnet ist.

Zur absoluten Operationsindikation gehört: 1. Die freie Perforation, bei der sich keine Zeichen eines Ileus zu finden brauchen, da die Darmruptur häufig abgesackt ist. Allgemein soll man nicht übernähen, sondern resezieren. Nur im terminalen Ileum erfolgt eine Übernähung. 2. Die massive Blutung, wobei sich besonders zur Differentialdiagnose die Blutung bei Ulcus duodeni, Colitis ulcerosa oder thrombinsenkenden Substanzen stellt. 3. Äußere Darmfistelbildung; hier muß man wissen, daß es auch spontane Ausheilung gibt. 4. Ileus und Subileus. Als erstes Zeichen der Ileitis ist die Obstruktion recht selten, *Eisenhower* bildet dabei eine Ausnahme. Vor der Operation soll man möglichst eine *Miller-Abbott*-Sonde einlegen, um den gestauten Darminhalt abzusaugen, sonst ist unbedingt eine operative Absaugung notwendig. Der paralytische postoperative Ileus, der wochenlang anhalten kann, stellt eine Geduldsprobe für Arzt und Patienten dar.

Unter der relativen Indikation findet sich einmal die Operation wegen Schmerzen außerhalb der prästenotischen Spasmen und zum anderen die soziale Indikation. Dabei muß man wissen, daß die Fernresultate chirurgischer Behandlung schlecht sind und Rezidive in 25—35% der Fälle auftreten können. Nach einer Statistik von *Krohn* über 542 Fälle von Ileitis terminalis hatte die interne Therapie einen Erfolg von 12,5%, die chirurgische einen von 65%; die Sterblichkeit lag bei der chirurgischen Therapie bei 6%, bei der internen bei 9,6%.

Zu den Kontraindikationen der chirurgischen Behandlung gehört die akute Form. Die Appendektomie führt nur dann zur Fistelbildung, wenn die Basis der Appendix infiltriert ist; daher ist eine übertriebene Besorgnis nicht notwendig.

Dr. med. Harald Lindner, Hamburg

Kolloquium für Rettungsärzte und praktische Ärzte

am 28. November 1959 in Graz

W. Ehalt, Graz: **Lagerung und Transport Verletzter.**

Die Lagerung von Verletzten soll so durchgeführt werden, daß die bestehenden Zustände nicht verschlechtert werden. Seitliche Lagerung Bewußtloser, damit Mageninhalt abfließen kann. Füße hoch lagern, damit das Gehirn etwas mehr Blut bekommt. Die erste Aspiration von Erbrochenem Material erfolgt bereits am Unfallsort, daher die Lagerung auf die Seite.

Trotz der allgemeinen Forderung, alle Knochenbrüche zu schienen, findet sich immer wieder ein Fall, der völlig unversorgt auf die Klinik eingeliefert wird. Geht der Transport mit den heutigen Mitteln auch sehr rasch vonstatten, so darf auf eine Schienung doch nicht verzichtet werden.

Injektion von Medikamenten soll nicht übertrieben werden. Wird etwas injiziert, gleichgültig welches Medikament, so soll man dem Patienten dies schriftlich mitgeben, damit er im Krankenhaus angeben kann, was er erhalten hat. Zu vermeiden sind Morphin, seine Derivate und ähnlichwirkende Mittel bei dem geringsten Verdacht auf ein stumpfes Bauchtrauma. Tetanus-Serum muß nicht unbedingt gleich am Unfallsort gegeben werden.

Zum Thema Infusionen erklärte der Sprecher, daß in den Wagen der Grazer Bezirksdienststelle vom Roten Kreuz Infusionsgeräte, sogen. Einmal-Geräte, vorhanden sind, so daß ein anwesender Arzt eine Infusion geben kann, die schon wegen des erlittenen Schockes nötig wird. Tracheotomien werden kaum durchgeführt werden, eher vielleicht Koniotomien, wenn die lebensrettende Indikation gegeben ist.

Erwähnt wurde auch, daß der Krankenwagen bei besonderen Fällen an einer Klinik vorbeifahren soll, die auf den speziellen Fall nicht mit den nötigen Hilfsmitteln versehen ist, was vor allem für kleine Landspitäler gilt.

R. Schmid-Schmidsfelden, Graz: **Schockbekämpfung.**

Man muß vor allem das Zustandsbild des Patienten prüfen. Der Blutdruck ist kein absolut verläßliches Zeichen für den Zustand des Kreislaufes, also muß man auf die allgemein bekannten Zeichen des Schockes achten und darnach die Therapie einrichten. Es ist die

jeweilige psychische und somatische Konstitution des Betreffenden in Betracht zu ziehen. Auch differentialdiagnostisch sind Erwägungen anzustellen, wie z. B. gegen Myokardinfarkt, Apoplexie, Spontanpneu, um nur einige aus dieser großen Gruppe herauszugreifen.

Die neuen Maßnahmen gegen den Schock können am Unfallsort selbst nicht genugsam angewendet werden. Man soll aber auf keinen Fall einen Transport verzögern, weil der Patient „noch nicht transportfähig" ist. Wärme, Öffnen beengender Kleidung, eventueller Blutersatz sind die wichtigsten Maßnahmen. Vor allem ist zu fürchten die Anoxie und hier vor allem die des Gehirnes. Daher ist auch Sauerstoffzufuhr äußerst zu empfehlen. Ist die Atmung nicht spontan vorhanden, dann wird man künstliche Atmung anwenden.

Morphium wird man gegen die Schmerzen nicht mehr geben, ebensowenig seine Derivate, da sie alle die Atmung dämpfen. Dagegen hat der Redner Vilan oder Dolantin als geeignet empfohlen.

Diskussion zu diesen beiden Themen:

Es wird erwähnt, daß vor der Gabe von Blutersatzflüssigkeiten wie z. B. Compensan oder Periston ein Röhrchen mit Testblut abzunehmen sei, da sonst die Blutgruppenbestimmung auf der Klinik nicht mehr so genau wie nötig durchgeführt werden kann.

Zum Thema Transport: Beim Bergrettungsdienst wird der Patient mit dem Transportschlitten (Akja) ins Tal gebracht. Soll dabei der Kopf des Patienten tief liegen, also talwärts oder bergwärts? Beim Kopf bergwärts kommt weniger Blut ins Gehirn, der Schock wird nicht bekämpft, jedoch der Patient kann der Fahrt folgen und wird nicht geängstigt dadurch, daß er den Fahrtverlauf nicht sehen kann. Ist der Kopf bergwärts, so kann der Körper nachrutschen, wenn er nicht unter den Achseln fixiert ist und ein eventueller Bruch der unteren Extremität kann eingetauscht werden. Ein Diskussionsredner machte den Vorschlag, den Patienten, so lange er tief im Schock liegt, mit dem Kopf talwärts zu transportieren, kommt er aus dem Schock heraus, den Schlitten umzudrehen und den Patienten nun weiterhin mit dem Kopf bergwärts zu führen.

Soludecortin gehöre in die Tasche eines jeden Arztes und sei sehr dringend geboten zur Schockbekämpfung.

Zum Abschluß wird noch der Vorschlag gemacht, jedem einen Unfallpaß zu empfehlen, in dem die wichtigsten Daten für eine allfällige sofortige Versorgung zu finden sind.

M. Klima, Graz: **Vergiftungen.**

Ihre Einteilung, Definition. An erster Stelle Leuchtgas, dann Schlafmittel und schließlich die E 605-Vergiftungen bei den Selbstmorden. Wichtig ist die Entfernung aus dem betreffenden Raum, wobei man die Vorsichtsmaßnahmen zur eigenen Sicherheit nicht übersehen darf. Dann künstliche Atmung und Kreislaufmittel. Bei Schlafmittel zusätzliche Magenspülungen und Tierkohle sowie Rhizinusöl durch den Magenschlauch eingeben. Bei Schockzuständen Blutersatzflüssigkeit. Die Kombination von Megimid und Cardiazol ist recht gut, jedoch müssen die beiden Mittel in getrennten Spritzen aufgezogen und getrennt appliziert werden.

R. Schmid-Schmidsfelden, Graz: **Elektrounfall:**

Wichtig ist rasches und besonnenes Handeln. Die künstliche Beatmung, wenn eine nötig ist, ist so lange durchzuführen, bis das Schicksal des Betroffenen entschieden ist. Die Wiederbelebung darf auch beim Transport nicht unterbrochen werden.

Die intrakardiale Injektion ist nach Meinung des Berichterstatters insuffizient und bringt kaum positive Resultate. Wichtig ist wieder die Stützung des Kreislaufes, wofür die Blutersatzflüssigkeiten sehr nützlich sind.

A. Hubmann, Graz: **Augenverletzungen.**

In der ersten Hilfe bei Kalkverätzungen aller Art die Bindehautsäcke auswischen. Gegen die Schmerzen kann man Novesin verwenden. Dabei ist Vorsicht walten zu lassen insoferne, als dann auch noch dazu Hornhautverletzungen kommen können, wenn das Auge unempfindlich geworden ist.

Gegen Tintenstift- oder Kugelschreiber-Verätzungen kann man Vit. C oder mit Wasser verdünnten Zitronensaft verwenden.

Fremdkörper soll man entfernen, doch dabei keine Anästhesie in der ersten Hilfe verwenden, da die Gefahr des Übersehens von Hornhautverletzungen besteht. Anschließend gebe man für 12—24 Stunden mehrmals antibiotische Salben in den Bindehautsack.

Es werden noch kurz die stumpfen Verletzungen des Auges gestreift und die Ophthalmia electrica, das „Verblitzen", sowie die Diagnose des akuten Glaukomanfalles und Verschlusses der A. centralis retinae.

Dr. med. O. *Milowiz*, Graz

Medizinische Gesellschaft Basel

Sitzung am 18. Juni 1959

J. Parow (Köln): **Möglichkeiten und Grenzen der Atemgymnastik.**

Einleitend wurde hervorgehoben, daß die Atemgymnastik nur dann nennenswerte Erfolge zeitigen könne, wenn sie ganz im Sinne der Bewegungsmechanik der „Normalatmung" arbeitet, die als die dem konstruktivem Bau des Atemapparates entsprechende Bewegungsform den größten Wirkungsgrad und damit die größte Leistungsfähigkeit und die größte Belastungsbreite gewährleistet.

Als Normalatmung wurde diejenige Atemform definiert, die ausschließlich mit den Muskeln der Brustwand und dem Zwerchfell ausgeführt wird und die von der orthopädisch völlig korrekten Körperform abgeleitet ist. Der Einsatz der sogenannten „Atemhilfsmuskeln" verschlechtert die Atemökonomie. Die von ihr geprägte Atmung ist auch aus funktionell-anatomischen Gründen als die ungünstigere anzusehen und führt zur Fehlatmung.

Diese — bisherigen Anschauungen in manchem widersprechenden — Thesen sind durch neuere Versuche am großen *Knipping*schen Ergospirometer untermauert, die die erhebliche Unterlegenheit der vom Hilfsmuskeleinsatz geprägten Atemform eindeutig nachweisen: bei ihr war im Versuch der Arbeitsaufwand bei gleicher Leistung um 38% größer als bei der Normalatmung, hauptsächlich auf Grund der schlechteren Ausnutzung der Ventilation (größeres Atemäquivalent). Zur Demonstration der unterschiedlichen Atemformen wurde ein kinematografischer Röntgenfilm vorgeführt.

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen wurden die vom Referenten vertretenen, sehr weitgehenden therapeutischen Möglichkeiten für die Behandlung der asthmatischen Erkrankungen begründet; sie sind jedoch nur bei einer im obigen Sinne ausgerichteten Atemgymnastik gegeben.

So sind bei allen mit pulmonaler Insuffizienz einhergehenden Erkrankungen weitgehende funktionelle Besserungen bis zum Schwinden der Beschwerden zu erreichen. Beim Emphysem insbesondere ist das für die Funktion ungünstige vol. pulm. auct. zu beseitigen, das auch ätiologisch eine maßgebliche Rolle spielt.

In der Behandlung des echten Bronchialasthmas wurde der Korrektur und Kräftigung des Atemapparates die führende Rolle zugesprochen, da sie durch Beseitigung der „konstitutionellen Disposition" aus der Kette der ätiologischen Faktoren eine echte Rehabilitation erreichen könne. Im Anfall ist der wesentliche Teil der Beschwerden auf Funktionsfehler zurückzuführen und bei einer Besserung der Funktion durch Übung zu vermeiden. Die „nervöse Reizbarkeit" der Lunge kann bei korrekter Atembewegung mit der Zeit wieder schwinden.

Da die Normalatmung den Kreislauf unterstützt, die Fehlatmung ihn aber belastet, ist unter Umständen auch bei Herzkrankheiten eine Atemkorrektur angezeigt. Bei bestimmten Fällen von Bluthochdruck und bei Angina pectoris ist ebenfalls eine günstige Wirkung plausibel. Bei anderen Organsystemen ist sie teilweise diskutabel, aber kaum beweisbar.

In diesem Zusammenhang wurden auch die Schwierigkeiten einer objektiv sicheren Erfolgsstatistik hervorgehoben, die um so größer sind, als sich Atembehandlungen sehr leicht — und nicht nur beim Asthma bronch. — mit Suggestivwirkungen verbinden. Viele ihrer besonders im populären Schrifttum gepriesenen Wirkungen sind nur als psychagogischer Effekt zu werten.

In der Diskussion wurden die vorgetragenen theoretischen Erklärungen für die experimentell nachgewiesene bessere Atemökonomie der Normalatmung kritisiert. Von anderer Seite wurde der Hilfsmuskeleinsatz bei erschwerter Atmung als notwendig angesehen, was aber nach dem Referenten nur bei Schwäche der „eigentlichen Atemmuskulatur" zuträfe und überdies im Anfall nicht einmal zweckmäßig sei. Der Vorsitzende hielt es — im Gegensatz zum Referenten — nicht für plausibel, bei typischer Pollenallergie einen Erfolg ohne Desensibilisierung zu erreichen. Daß letzteres allerdings gegebenenfalls die einfachere Methode sein könne, wurde auch vom Referenten eingeräumt.

Andrerseits wurde die von ihm skizzierte Atmungstherapie in vielen, sonst resistenten Fällen noch als erfolgversprechend bezeichnet und ihre Anwendung resp. Notwendigkeit von verschiedenen Seiten, zum Teil auf Grund von Erfahrungen, empfohlen.

(Selbstbericht)

Medizinischer Verein Greifswald

Sitzung am 13. April 1959

K. Repke, Berlin-Buch: **Über das Stoffwechsel-Schicksal von Herzglykosiden.**

Digitoxin erfährt im Organismus eine langsame, aber vollständige, fermentative Hydrolyse der Digitoxosekette. Infolge der großen Geschwindigkeit der Folgereaktionen, nämlich Epimerisierung und Konjugation, ist freies Genin nicht faßbar. Die bei den genannten Umsetzungen entstehenden Endprodukte sind pharmakologisch unwirksam. Die Bedeutung der Zuckerkette für die Wirksamkeit des Digitoxins wird darin erkannt, die beschriebenen Entgiftungsreaktionen zeitweilig zu blockieren. — Gleichzeitig wird vom Organismus noch ein völlig anderer Weg beschritten, um sich der Wirkung des Digitoxins zu entziehen. Dieser Weg besteht in einer Hydroxylierung am Kohlenstoff 12, die für die Ausscheidung des Glykosids von entscheidender Bedeutung ist. Die besondere Kumulationsneigung des Digitoxins wird mit der relativen Langsamkeit der Reaktionen erklärt, die zur Entgiftung und Ausscheidung des Glykosids führen. Diesen Beobachtungen werden die mit dem wenig kumulierenden Gitoxin erhaltenen Ergebnisse gegenübergestellt. In Verallgemeinerung dieser und anderer Feststellungen wird eine Theorie über die Ursache der unterschiedlichen Kumulationsneigung von Herzglykosiden aufgestellt, die als entscheidendes Differenzierungsmerkmal die Polarität des jeweiligen Glykosids und dessen Metaboliten herausstellt.

L. Ladstätter, Greifswald: **Nitratvergiftungen im Säuglingsalter.**

Nach kurzer Literaturübersicht wird über Beobachtungen von Methämoglobinvergiftungen durch nitrathaltiges Brunnenwasser im Säuglingsalter an der Greifswalder Universitätskinderklinik berichtet. Nach kurzem Hinweis auf die zu diesem für den Säugling sehr ernsten Krankheitsbild führenden Begleitumstände wird eine leicht auszuführende qualitative Trinkwasseruntersuchungsmethode auf Nitrate mittels Diphenylamin-Schwefelsäure angegeben. Dadurch können prophylaktisch diese Erkrankungsbilder vermieden werden. Therapeutisch werden intravenöse Gaben von Vitamin C in hohen Dosen, in schweren Fällen kleinere Bluttransfusionen empfohlen.

(Selbstberichte)

Sitzung am 11. Mai 1959

W. Scheler, Berlin-Buch: **Über Beziehungen zwischen Struktur und Funktion von Hämoproteiden.**

Die Inhibitorwirkung verschiedener Stoffe auf Ferrihämoproteide läßt bestimmte Gesetzmäßigkeiten erkennen, die näher analysiert werden.

a) Alle Hemmstoffe der Ferrihämoproteide besitzen Elektronendonoreigenschaften. Es gehören hierzu Säureanionen, einfache Amine, Stickstoffbasen u. a.

b) Die Intensität der Inhibitoreffekte zeigt eine eindeutige Korrelation z. B. zur Elektronegativität der Liganden, für die als Maß deren protochemisches Potential gewählt werden kann.

c) Weiterhin besteht eine sichere Korrelation zwischen Hemmintensität einerseits sowie den magnetischen oder spektralen Eigenschaften der gebildeten Hämoproteid-Inhibitorkomplexe andererseits.

d) Deutliche Ausnahmen bilden große und sterisch ungünstig gebaute Liganden. Aus der Größe der sterischen Hinderung kann auf die funktionelle Zugänglichkeit der prosthetischen Gruppen in den Hämoproteiden geschlossen werden. Bei den Hämoglobinen verschiedener Arten sowie im Vergleich zur Katalase, zum Myoglobin usw. treten größere Speziesdifferenzen auf.

e) Die Hemmwirkung der genannten Stoffe ist in charakteristischer Weise pH-abhängig. Aus dem pH-Einfluß können Rückschlüsse auf in Nähe der prosthetischen Gruppe sitzende ionisierende Gruppen des Proteins gezogen werden.

f) Bei den untersuchten Ferrihämoproteiden scheinen im wesentlichen 2 Gruppen hierfür verantwortlich zu sein. Ihre pH-Werte wurden für verschiedene Ferrihämoproteide ermittelt.

(Selbstbericht)

Sitzung am 8. Juni 1959

F. Markwardt, Greifswald: **Über blutgerinnungshemmende Wirkstoffe.**

Die Gerinnung des Blutes ist die Folge einer komplizierten fermentativ gesteuerten Reaktionskette, die durch das Zusammenwirken einer Anzahl von Faktoren zustandekommt. Um die Gerinnung zu verhindern, steht man vor der Aufgabe, in diese Reaktionskette einzugreifen, um sie an irgendeiner Stelle zu stoppen oder zu blockieren. Ein solcher Effekt kann prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden. Einmal durch eine Hemmung der Synthese von Gerinnungsfaktoren (Synthese-Blocker). Das bekannteste Beispiel hierfür ist die Anwendung der Dicumarolderivate, welche die Synthese von Prothrombin in der Leber verhindern. Zum anderen kann die Wirkung von Gerinnungsfaktoren gehemmt werden (Wirkungs-Blocker), wie es z. B. bei Anwendung des körpereigenen Antikoagulans Heparin geschieht.

In den letzten Jahren konnten spezifische Hemmstoffe aus mehreren blutsaugenden Tieren isoliert werden. Nach Isolierung, Analyse und Klärung ihres Wirkungsmechanismus wurde geprüft, welche Möglichkeiten sich durch den Einsatz dieser Stoffe für eine pharmakologische Beeinflussung der Blutgerinnung zum Zwecke der Verhütung und Behandlung des Thrombose- und Embolieleidens ergeben. Die besondere Bedeutung dieser Wirkstoffe liegt darin, daß mit ihrer Hilfe das Gerinnungsferment Thrombin schnell und quantitativ ausgeschaltet werden kann. Diese Blockierung des Thrombins stellt einen besonders wirksamen Eingriff in den Ablauf der Blutgerinnung dar, durch den nicht nur die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin verhindert wird, sondern auch die Auslösung der seit einiger Zeit bekannten physiologischen Kettenreaktion, die darin besteht, daß das Thrombin rückwirkend seine eigene Entstehung beschleunigt.

K. Dietzel, Greifswald: **Moderne Gesichtspunkte für die Behandlung von Trommelfellverletzungen.**

Entgegen dem früheren abwartenden und konservativen Verhalten bei Trommelfellrupturen erbringt ein primäres mikrochirurgisches aktives Vorgehen erheblich bessere Ergebnisse. So wurde in 50 von 54 traumatischen Trommelfellrupturen eine anatomische und physiologische restitutio ad integrum erzielt. Auf diese Weise lassen sich die Dauerperforationen und chronischen Eiterungen nach Trommelfell- bzw. Mittelohrtraumen weitgehend verhüten, so daß sich für die Praxis die Empfehlung ableiten läßt, jede Trommelfellverletzung einer primären mikrochirurgischen Wundversorgung in einer Fachklinik zuzuführen.

(Selbstberichte)

KLEINE MITTEILUNGEN

Tagesgeschichtliche Notizen

— Die Professor-Arthur-Weber-Stiftung, die unter dem Motto „Forschen um zu helfen" errichtet wurde, hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Forschungsarbeit auf dem Gebiet der Koronarsklerose und des plötzlichen Herztodes zu fördern. Zunächst sollen Verfasser wissenschaftlicher Arbeiten, die Wege zur Vorbeugung dieser Krankheiten weisen, durch einen Ehrensold ausgezeichnet werden. Als weiteres Ziel, für das aber bis jetzt die Mittel noch nicht ausreichen, sollen auch Wege zur möglichst frühzeitigen Diagnosestellung erarbeitet werden. Prof. Dr. med. A. Weber, Bad Nauheim, hat die Stiftung gemeinsam mit seiner Frau ins Leben gerufen. Sie haben das Anfangskapital gespendet und erst kürzlich noch einmal eine weit höhere Summe hinzugefügt. Inzwischen sind der Stiftung von verschiedenen Seiten, von Firmen und auch von Privatpersonen Spenden zugegangen; es werden aber noch weitere Gelder benötigt. Das Konto der Stiftung läuft bei der Dresdner Bank in Gießen unter der Nummer 30045.

— Eine Haut-Spenderzentrale besteht seit einiger Zeit in Lyon und leistet bei der Versorgung von schweren Verbrennungen gute Dienste. Eine Kartei ermöglicht den Chirurgen die sofortige Auswahl geeigneter Spender.

— Eine einfache und für praktische Zwecke ausreichend genaue Methode zur Bestimmung des Gesamtfettes im Stuhl hat *P. Stavem* in „Tskr. Norske Laegeforg". 79 (1959), S. 396, angegeben: Eine Kotprobe wird mit HCl gekocht, dann mit Äther geschüttelt; nach Zentrifugieren pipettiert man die Ätherschicht in eine Petrischale, die zunächst leer und dann nach Verdunsten des Äthers gewogen wird. Die Gewichtsdifferenz entspricht dem gesamten Fettgehalt der Stuhlprobe.

— Erhebliche Zunahme der Leukämie wird auch aus Australien gemeldet: Von 1933 bis 1940 stieg sie jährlich um etwa 10% an. Im Jahre 1956 waren, jeweils auf 100 000 Einwohner bezogen, Leukämie-Todesfälle fünfmal so häufig wie 1929. (Besonders stark war der Anstieg bei akuter Leukämie und bei chron. lymphatischer Leukämie.)

— Ein fahrbares Isotopenlaboratorium, das von dem amerikanischen Institut für Kernforschung in Oak Ridge (Tennessee) mit einem Kostenaufwand von rund 300 000 Mark ausgerüstet wurde und der Internationalen Atomkern-Organisation in Wien untersteht, wurde bereits in mehreren Ländern für Fortbildungslehrgänge eingesetzt, u. a. in Griechenland, Jugoslawien, Österreich und Deutschland. Etwa 170 Wissenschaftler haben bisher an solchen Praktika über radioaktiven Strahlenschutz und Strahlenmessung teilgenommen. Die USA planen den Bau eines zweiten fahrbaren Isotopenlaboratoriums, das in die Entwicklungsländer geschickt werden soll.

— Eigen-Knochenmarkskonserven haben einige amerikanische Atomforscher herstellen lassen für den Fall einer Strahlenschädigung. Sie haben aus dem Unfall der jugoslawischen Atomforscher gelernt. Diese wurden bekanntlich in einer französischen Klinik durch i.v. Injektionen von menschlichem Knochenmark gerettet. Eine Behandlung mit Eigen-Knochenmark hat überdies den großen Vorzug, daß eine Sekundärkrankheit als Folge der zwischen Spender- und Empfängerzellen sich abspielenden Antigen-Antikörperreaktion nicht auftreten kann.

— Ein „Dienst für Schlafsuchende" wurde vor einiger Zeit in New York eingerichtet. Kurz vor 22 Uhr treffen sich auf einem New Yorker Bahnhof ein paar hundert Leute, die sich von einer Eisenbahnfahrt einen angenehmen Schlaf erhoffen. Weiß man doch aus Erfahrung, daß chronisch Schlaflose vom monotonen Geräusch und dem immer gleichen Bewegungsrhythmus der Eisenbahnwagen in den Schlaf geschaukelt werden. Der Zug kommt am nächsten Morgen auf demselben Bahnsteig wieder an.

— Das erste Krankenhaus für Jugendliche wurde in den USA eröffnet. Diese „Teenager-Klinik" steht in Boston und soll damit die Lücke ausfüllen, die zwischen den Kinderkliniken und den Erwachsenenspitälern klaffte. Die guten Erfolge, die diese Anstalt zu verzeichnen hat, wird auch andere Städte in den USA veranlassen, ähnliche Krankenhäuser zu errichten.

— Eine Umfrage über das Blutspendewesen in der Bundesrepublik Deutschland erging kürzlich (mit Genehmigung der Deutschen Ges. für Bluttransfusion) aus Hamburg. Fragebogen wurden an alle Blutbankleiter versandt. Sollte wider Erwarten diese Aussendung nicht alle Blutbanken erreicht haben, so werden die betreffenden Kollegen gebeten, sich an Herrn Dr. med. *Otto Fenner*, Leiter der Bakteriologie, Chemie und Blutbank im Allg. Krankenhaus Hamburg-Rissen, umgehend zu wenden.

Rundfunk: NDR, UKW, 3. 2. 1960, 10.00: Lebensjahre — Lebenschancen. Der alte Mensch und sein Arzt. Österreichischer Rundfunk, 1. Programm, 2. 2. 1960, 8.45: Der Hausarzt. Med.-Rat Dr. F. Halla spricht über Fettsucht. 2. Programm, 3. 2. 1960, 17.15: Prof. Dr. J. Froewis spricht über Hormone in Geburtshilfe und Frauenheilkunde (III). 5. 2. 1960, 17.15: Altes Heilwissen im neuen Gewand (II). Ehrenrettung der alten Dreckapotheke. Manuskript: Dr. M. Graef. 3. Programm, 3. 2. 1960, 18.40: Die Bedeutung der Bakterien und anderer Bodenmikroben für die Bodenfruchtbarkeit. Manuskript: Doz. Dr. W. Loub. 5. 2. 1960, 18.40: Behandlungsmethoden der modernen Medizin (5).

— Deutsche Gesellschaft für ärztliche Hypnose (German Section of "International Society for Clinical and Experimental Hypnosis"). Die „Internationale Gesellschaft für klinische und experimentelle Hypnose", Präsident: Dr. med. Raginsky, Kanada, mit Sektionen in 24 Staaten aller Kontinente wählte: Prof. Dr. med. J. H. Schultz, Berlin, als Präsidenten für Deutschland; Sekretär ist Dr. Dr. K. Thomas, Berlin, und Schatzmeister Dr. med. E. Schaetzing, Berlin. Als beratende Vertrauensärzte wirken mit: Priv.-Doz. Dr. med. G. Clauser, Freiburg, Prof. Dr. med. H. Kleinsorge, Jena, Prof. Dr. med. G. Klumbies, Jena, Chefarzt Dr. med. H. Marchand, Ballenstedt, Chefarzt Dr. med. K. Wegscheider, Merxhausen, Prof. Dr. med. Th. Winkler, Tübingen. Ärzte, die beizutreten wünschen, werden gebeten, sich bei persönlicher Bekanntschaft an einen der genannten Herren oder an das Sekretariat der Gesellschaft: Berlin-Steglitz, Bismarckstr. 66, zu wenden.

— Die Medizinische Univ.-Klinik Innsbruck veranstaltet vom 7. bis 12. und vom 14. bis 19. März 1960 den 3. und 4. Einführungskurs in die Hämatologie mit praktischen Übungen. Kursleitung: Doz. Dr. F. Leibetseder u. Dr. F. Gabl. Kursbeitrag: ö. S 500,—

— Der gemeinsam vom Bundesverband Deutscher Ärzte für Naturheilverfahren und der Bezirksärztekammer Süd-Baden veranstaltete Kurs über Ganzheitsmedizin und Naturheilverfahren findet vom 13. bis 19. März 1960 unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Dr. K. Saller, München, in Freiburg i. Br. statt. Hauptthemen: Psychotherapie, physikalische Therapie, moderne Geburtsvorbereitung, Diätetik, unspezifische Reiztherapie. Spezialkurse: Kneipptherapie, Arzt-Patienten-Gespräch, Chiropraxis, Farbtest, neue Labormethoden, Schwangerschaftsgymnastik und Geburtsvorbereitung, Autogenes Training. Kursanmeldung beim Bundesverband Deutscher Ärzte für Naturheilverfahren, München 2, Richard-Wagner-Straße 10/I. Quartierbestellung an das Städt. Verkehrsamt Freiburg i. Br., Rotteckplatz 11.

— Das Bad Nauheimer homöopathische Frühjahrsseminar findet vom 21. bis 26. März 1960 statt und bringt u. a. Geschichte und Grundlagen der Homöopathie, hom. Pharmazie, hom. Arzneimittelbilder, hom. Konstitutions- und Arzneitypen, hom. Differentialtherapie sowie -diagnose, die Grenzen der Homöopathie usw. Kursgebühr: DM 50,—. Leitung: Dr. W. Münch, Bad Nauheim, Kurstraße 21. — Außerdem findet in derselben Zeit nachmittags von 15 bis 17 Uhr unabhängig von dem Frühjahrseminar ein Kursus über

Manuelle Therapie (Techniken u. a. der Chiropraktoren-Osteopathen usw.) unter Leitung von Dr. med. Rabe, Berlin-Grunewald, statt.

— Oldenburgisches Landeskrankenhaus Sanderbusch, 23. Fortbildungskursus für praktische Ärzte am Krankenbett vom 21. bis 26. März 1960. Vorwiegend klinische Visiten und Krankendemonstrationen mit Kolloquien; daneben Vorträge über aktuelle Fragen aus dem Gebiet der inneren Medizin, Chirurgie, Orthopädie, Frauenheilkunde, Kinderheilkunde, Neurologie und Röntgenologie. Beschränkte Teilnehmerzahl. Teilnehmergebühr 10,— DM. Anmeldung: Sekretariat Prof. Dr. med. Hessel, Medizinische Klinik, Sanderbusch i. O., Landeskrankenhaus.

— 25. Vortragsreihe der „Augsburger Fortbildungstage für praktische Medizin" gemeinsam mit dem Wissenschaftlichen Beirat der Arbeitsgemeinschaft für Krebserkennung und Krebsbekämpfung und dem Bayerischen Landesverband zur Bekämpfung und Erforschung der Krebskrankheit vom 25. bis 27. März 1960 in Augsburg. Thema: Das Krebsproblem in der Praxis, der Klinik und der Forschung. Kursleitung: Prof. Dr. Schretzenmayr, Augsburg. Festvortrag: Der Krebs als ärztliches Problem (K. H. Bauer, Heidelberg). Hauptreferate und Referenten: Das Magen- und Darmkarzinom aus der Sicht der Praxis und der Klinik (N. Henning, Erlangen; R. Nissen, Basel; R. Fontaine, Straßburg). Aktuelle Probleme der Krebsbekämpfung und Krebsforschung (H.-A. Siggelkow, München; W. Büngeler, München; W. H. Hauss, Münster; H. Druckrey, Freiburg i. Br.; E. Gross, Bonn). Das Lungenkarzinom aus der Sicht der Praxis und der Klinik (R. Zenker, München; E. Zdansky, Basel; F. Linder, Berlin; H. Kunz, Wien). Das Unterleibskarzinom (W. Bickenbach u. Mitarb., München). Beiträge zur Karzinomtherapie (W. Lührs, Berlin-Buch; H. Fleischhacker, Wien; K. Göhring, München; A. Pillat, Wien; J. Vonkennel, Köln). Anfragen an das Sekretariat Augsburg, Schäzlerstraße 19.

Geburtstage: 85.: Prof. Dr. med. A. Nißle, Hon.-Prof. für Hygiene in Freiburg i. Br., am 30. Dezember 1959. — **70.:** Dr. med. Bernhard Villinger, Präsident der Landesärztekammer Baden-Württemberg, am 13. Dezember 1959. Anl. seines Geburtstages und in Anerkennung seiner Verdienste um den Aufbau der ärztlichen Organisationen und um die Vertretung der ärztlichen Belange wurde ihm das Große Verdienstkreuz des Bundesverdienstordens verliehen. — Prof. Dr. med. Felix Boenheim, Prof. mit Lehrstuhl für Geschichte der Medizin in Leipzig, am 17. Januar 1960. — Prof. Dr. med. P. Wels, Prof. mit Lehrstuhl für Pharmakologie in Greifswald, am 2. Februar 1960.

— Prof. Dr. med. Egbert Schwarz, Prof. mit Lehrstuhl für Chirurgie in Erfurt, wurde in das Präsidium der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina in Halle gewählt.

Hochschulnachrichten: Basel: Prof. Dr. med. R. Nissen, o. Prof für Chirurgie, wurde zum Ehrenmitglied der Société Hellénique de Chirurgie, Athen, und zum Ehrenmitglied der Schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie gewählt. — Priv.-Doz. Dr. med. P. Kielholz, Oberarzt der Psychiatrischen Klinik Friedmatt, wurde als Nachfolger des em. o. Prof. Dr. med. J. Staehelin zum Ordinarius für Psychiatrie und Direktor der Univ.-Klinik Friedmatt ernannt. — Der Priv.-Doz. Dr. med. W. Hügin wurde zum korr. Mitglied der Association of Anaesthetists of Great Britain und Ireland gewählt.

Bonn: Prof. Dr. med. Robert Janker, Ordinarius für Röntgenologie und Strahlenheilkunde, erhielt den im Jahre 1959 erstmals verliehenen Deutschen Kulturpreis für Photographie.

Düsseldorf: Der Direktor der Westdeutschen Kieferklinik, Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Karl Häupl, ist zum Mitglied des American College of Dentists gewählt worden. — Prof. Dr. med. R. Merten ist zum Direktor des Zentrallaboratoriums der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten Nordrhein-Westfalen e. V. in Düsseldorf ernannt worden.

Gießen: Die Liste zur Neubesetzung des Ordinariats für Anatomie lautete: primo loco: Prof. Dr. med. Ernst Horstmann, Extraordinarius für Anatomie und 1. Prosektor am Anatomischen Institut der Univ. Kiel; secundo loco: Prof. Dr. med. Heinz Rollhäuser, Extraordinarius für Anatomie an der Justus-Liebig-Univ. Gießen; tertio loco: Prof. Dr. med. Walther Graumann, Oberassistent am Anatomischen Institut der Univ. Göttingen. Da Prof. Horstmann dem an ihn ergangenen Ruf nicht gefolgt ist, wurde Prof. Dr. Rollhäuser berufen. Er hat den Ruf angenommen.

Graz: Der Doz. für Anatomie, Dr. Hans Schwarz-Karsten, wurde zum ao. Prof. ernannt.

Hamburg: Der apl. Prof. Dr. med. Rudolf Kautzky wurde zum ao. Prof. und Leiter der Neurochirurgischen Abteilung der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik ernannt. — Priv.-Doz. Dr. med. Hans Hornbostel, Oberarzt an der I. Med. Univ.-Klinik Eppendorf, und Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Albert Westphal, Abteilungsvorsteher am Bernhard-Nocht-Institut für Schiffs- u. Tropenkrankheiten, wurden zu apl. Proff. ernannt. — Dr. med. Herbert Lewrenz wurde für Psychiatrie und Verkehrsmedizin habilitiert.

Jena: Dr. med. R. Zippel habilitierte sich für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.

Kiel: Der Ordinarius für physiologische Chemie und physikalisch-chemische Grundlagen der Medizin und Direktor des Instituts für physiologische Chemie und Physikochemie, Prof. Dr. med. Hans Netter, ist vom Präsidium der deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina in Halle zum Mitglied gewählt worden. — Die Dozz. Dr. med. Joachim Gerchow (Gerichtliche und soziale Medizin), Dr. med. dent. Horst Uhlig (Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde) und Dr. med. Gustav Wagner (Haut- und Geschlechtskrankheiten) wurden zu apl. Proff. ernannt. — Die venia legendi erhielt Dr. med., Dr. med. dent. Wolfgang Hoppe für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

Magdeburg: Zum Prof. mit Lehrstuhl wurde der Oberarzt an der Med. Universitätsklinik Leipzig, Prof. Dr. med. Johannes Rechenberger, ernannt. — Zum Prof. mit Lehrauftrag wurde der Chefarzt und Doz. Dr. med. habil. Wilhelm Küstner, Hals-Nasen-Ohrenklinik der Med. Akademie Magdeburg, ernannt. — Zum Doz. wurde der Oberarzt an der Landesfrauenklinik Magdeburg, Dr. med. habil. Gerhard Lindemann, ernannt.

Mainz: Der Priv.-Doz. für Geburtshilfe und Gynäkologie, Dr. med. V. Friedberg, wurde bis zur Wiederbesetzung des Lehrstuhls für Geburtshilfe und Gynäkologie mit der Vertretung dieses Lehrstuhls und mit der Leitung der Univ.-Frauenklinik beauftragt.

Münster: Prof. Dr. med. W. Schulte, Direktor der Landesheil- und -Krankenanstalt in Gütersloh, hat einen Ruf auf den o. Lehrstuhl für Psychiatrie und Neurologie an der Univ. Tübingen erhalten.

Tübingen: Prof. Dr. med. W. Jacobj, em. o. Prof. für Anatomie, wurde zum Ehrenmitglied der Anatomischen Gesellschaft in Zürich gewählt. — Der Doz. für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Dr. med. W. Wundt, wurde von dem „International Committee on Bacteriological Nomenclature, Subcommittee on the Taxonomy of the Brucellae" zum Mitglied gewählt.

Zürich: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. h. c. H.-R. Schinz, o. Prof. für Strahlenheilkunde, wurde von der Schweizerischen Nationalliga für Krebsbekämpfung und Krebsforschung zum Ehrenmitglied gewählt. — Die Priv.-Doz. f. Innere Med., Dr. med. Ch. Hedinger und Dr. med. C. Maier, wurden zu Titularproff. ernannt.

Todesfall: Prof. Dr. med. Hanns Rabe, der langjährige Vorsitzende des Deutschen Zentralvereins Homöopathischer Ärzte, starb am 18. Dezember 1959 in Berlin im Alter von 70 Jahren.

Galerie hervorragender Ärzte und Naturforscher: Diesem Heft liegt bei Blatt Nr. 655 Frau Prof. Dr. phil. Paula Hertwig. Vgl. das Lebensbild von H. Nachtsheim, Münch. med. Wschr. (1959), 41, S. 1798 f.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis **für Österreich:** Halbjährlich S. 92.— **einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel 89 60 96. Verlag: J F Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; **Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck:** München Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.